

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNEE 1967

THÈSE

883

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

(DIPLÔME D'ÉTAT)

PAR

Jean-Pierre CAMILLERI

né le 4 mai 1936 à Colombes (Seine)

Interne des Hôpitaux de la Région de Paris

PRÉSENTÉE ET SOUTENUE PUBLIQUEMENT LE

CONTRIBUTION A L'ETUDE
DES MODIFICATIONS MORPHOLOGIQUES
DES VOIES BILIAIRES INTRA-HEPATIQUES
AU COURS DES CIRRHOSSES COMMUNES

Président : M. J. DELARUE, Professeur.

ÉDITIONS A.G.E.M.P. 40 RUE PASCAL PARIS

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNEE 1937

THÈSE

n°

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

(DIPLÔME D'ÉTAT)

PAR

Jean-Pierre CAMILLERI

né le 4 mai 1936 à Colombes (Seine)

Interne des Hôpitaux de la Région de Paris

PRÉSENTÉE ET SOUTENUE PUBLIQUEMENT LE

CONTRIBUTION A L'ETUDE
DES MODIFICATIONS MORPHOLOGIQUES
DES VOIES BILIAIRES INTRA-HEPATIQUES
AU COURS DES CIRRHOSES COMMUNES

Président : M. J. DELARUE, Professeur.

ÉDITIONS A.G.E.M.P. 40 RUE PASCAL PARIS



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41544304_0011

PROFESSEURS HONORAIRES :

MM. Alajouanine (T.), Bénard (H.), Bernard (E.), Binet (L.), Bulliard (H.), Cathala (J.), Chabrol (E.), Chailley-Bert (P.), Cheymol (J.), Debré (R.), Fey (B.), Galliard (H.), Gaudart d'Allaines (F. de), Gennes (L. de), Giroud (A.), Hazard (R.), Heuyer (G.), Laroche (G.), Lavier (G.), Lelong (M.), Lévy (M^{lle} J.), Lévy-Solal (E.), Lian (C.), Marchal (G.), Mathieu (P.), Monod (R.), Moreau (R.), Moulonguet (P.), Pasteur Vallery-Radot, Petit-Dutaillis (D.), Piédelièvre (R.), Quénu (J.), Renard (G.), Senèque (J.), Strohl (A.), Tanon (L.), Verne (J.).

DOYEN Georges BROUET.

1^{er} ASSESSEUR Daniel BARGETON

2^e ASSESSEUR Jean GOSSET

I. — PROFESSEURS**1^o CHAIRES DE SCIENCES FONDAMENTALES****a) Professeurs titulaires :**

MM.

Anatomie	DELMAS (A.)
—	HUARD (P.)
Anatomie et cytologie pathologiques	DELARUE (J.)
Anesthésiologie	VOURC'H (G.)
Bactériologie et virologie	TOURNIER (P.)
Biochimie médicale	JAYLE (M.-F.)
—	POLONOVSKI (J.)
—	DESGREZ (P.)
Biologie appliquée à l'Education physique et aux Sports	MALMEJAC (J.)
Biologie médicale	FAUVERT (R.)
Biophysique médicale	BUGNARD (L.)
—	DOGNON (A.)
—	DJOURNO (A.)
Cancérologie expérimentale	MATHÉ (G.)
Chimie pathologique	SCHAPIRA (G.)
Génétique fondamentale	LEJEUNE (J.)
Histoire de la médecine et de la chirurgie	COURY (Ch.)
Histologie et Embryologie	TUCHMANN-DUPLESSIS (H.)
—	COUJARD (R.)
Hygiène et médecine préventive	BOYER (J.)
Médecine du Travail	DESOILLE (H.)
Médecine légale, Droit médical et déontologie	DEROBERT (L.)
Microbiologie (Bactériologie et virologie)	FASQUELLE (R.)
Parasitologie	N...
Pathologie chirurgicale	LAURENCE (G.)
—	KUSS (R.)
—	VERNE (J.-M.)
Pathologie exotique	BRUMPT (L.-C.)
Pathologie expérimentale et comparée	MERKLEN (F.-P.)
Pathologie médicale	LAROCHE (Cl.)
—	BRICAIRE (H.)
—	PÉQUIGNOT (H.)
Pathologie respiratoire	TURIAF (J.)
Pathologie et thérapeutique générales	MAURICE (P.)
Pharmacologie	BOISSIER (J.-R.)
—	LECHAT (P.)
Physiologie	BARGETON (D.)
—	PARROT (J.)
Physiologie et pathologie obstétricales	LEPAGE (F.)
Radiologie médicale	DESGREZ (H.)

	MM.
Technique chirurgicale et Chirurgie expérimentale	N...
Thérapeutique	LAMOTTE (M.)
Thérapeutique appliquée	N...

b) Professeurs à titre personnel :

Anatomie	CABROL (Ch.)
Anatomie anthropologique	OLIVIER (G.)
Anatomie pathologique	NEZELOF (Ch.)
Bactériologie	BARBIER (P.)
Biochimie médicale	DREYFUS (J.-Cl.)
Biologie médicale	BOURLIÈRE (F.)
Parasitologie	LARIVIÈRE (M.)
Pathologie expérimentale	LOEPER (J.)
Physiologie	{ DEJOURS (P.)
	{ SCHERRER (J.)
	{ KELLERSHOHN (L.)
Physique médicale	{ GOUGEROT (L.)
	{ ROUCAYROL (J.-Cl.)
	{ TUBIANA (M.)
Radiologie médicale	FISCHGOLD (H.)

2° CHAIRES DE SCIENCES CLINIQUES

a) Professeurs titulaires :

	MM.
Clinique carcinologique	DENOIX P.
Clinique carcinologique chirurgicale (Necker)	REDON (H.)
Clinique cardiologique (Broussais)	SOULIÉ (P.)
— — (Boussicaud)	LENÈGRE (J.)
Cliniques chirurgicales	Beaujon LORTAT-JACOB (J.-L.)
	— BAUMANN (J.)
	Cochin LEGER (L.)
	Hôtel-Dieu PATEL (J.)
	Saint-Antoine GOSSET (J.)
	Salpêtrière SICARD (A.)
	Tenon OLIVIER (Cl.)
Clinique chirurgicale orthopédique et traumatologique (Cochin)	MERLE d'AUBIGNÉ (R.)
— — — (Foch)	PADOVANI (P.)
— — — (Beaujon)	CAUCHOIX (J.)
Clinique de chirurgie infantile et orthopédique (Enfants-Malades)	FÈVRE (M.)
Clinique de chirurgie cardio-vasculaire (Broussais)	DUBOST (Ch.)
Clinique de chirurgie thoracique (Laennec)	MATHEY (J.)
Clinique dermatologique (Saint-Louis)	DUPERRAT (F.)
Clinique endocrinologique (Pitié)	DECOURT (J.)
Clinique de Génétique médicale (Enfants-Malades)	LAMY (M.)
Clinique chirurgicale et gynécologique (Broca)	HUGUIER (J.)
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques (Saint-Louis)	DEGOS (R.)
Clinique des maladies des enfants (Enfants-Malades)	TURPIN (R.)
Clinique des maladies infectieuses (Claude-Bernard)	MOLLARET (P.)
Clinique des maladies mentales et de l'encéphale (Sainte-Anne)	DELAY (J.)
Clinique des maladies du sang (Broussais)	BERNARD (J.)
Clinique des maladies du système nerveux (Salpêtrière)	CASTAIGNE (P.)
Cliniques médicales	Bicêtre DEPARIS (M.)
	Broussais MILLIEZ (P.)
	Cochin N...
	Hôtel-Dieu BARIÉTY (M.)
	Pitié DREYFUS (G.)
	Saint-Antoine CONTE (M.)
	Saint-Antoine KOURILSKY (R.)
	Saint-Antoine BOUDIN (G.)

	MM.
Clinique d'hydrologie et de climatologie (Bichat)	DEBRAY (Ch.)
Clinique médicale infantile et pédiatrie sociale (Enfants-Malades)	MARIE (J.)
Clinique médicale propédeutique (Broussais)	JUSTIN-BESANÇON (L.)
Clinique médico-sociale du diabète sucré et des maladies métaboliques (Hôtel-Dieu)	DEROT (M.)
Clinique néphrologique (Necker)	HAMBURGER (J.)
Clinique de neuro-chirurgie (Pitié)	DAVID (M.)
Clinique neurologique (Salpêtrière)	GARCIN (R.)
Cliniques obstétricales	LACOMME (M.)
{ Baudelocque	MERGER (R.)
{ Saint-Antoine	VARANGOT (J.)
Clinique obstétricale et gynécologique (Port-Royal)	OFFRET (G.)
Clinique ophtalmologique (Hôtel-Dieu)	BREGEAT (P.)
— — — (Cochin)	AUBRY (M.)
Clinique oto-rhino-laryngologique (Lariboisière)	MOZZICONACCI (P.)
Clinique de pédiatrie (Trousseau)	THIEFFRY (S.)
Clinique de pédiatrie et de puériculture (Saint-Vincent-de-Paul)	BROUET (G.)
Clinique de pneumo-phthisiologie (Laennec)	MICHAUX (L.)
Clinique de neuro-psychiatrie infantile (Salpêtrière)	GOSTE (F.)
Clinique de rhumatologie médicale et sociale (Cochin)	SÈZE (S. de)
Clinique de rhumatologie (Lariboisière)	DECHAUME (M.)
Clinique stomatologique (Salpêtrière)	ROUX (M.)
Clinique thérapeutique chirurgicale (Vaugirard)	LEMAIRE (A.)
Clinique thérapeutique médicale (Saint-Antoine)	GAULTIER (M.)
Clinique toxicologique (F. Widal)	JUDET (R.)
Clinique traumatologique et orthopédique (R.-Poincaré)	ABOULKER (P.)
Clinique urologique (Cochin)	COUVELAIRE (R.)
— — — (Necker)	LAPLANE (R.)
Hygiène et clinique de la première enfance (Trousseau)	DOMART (A.)
Séméiologie médicale (A. Chantin)	BOUVRAIN (Y.)
— — — (Lariboisière)	RAMBERT (P.)
— — — (Pitié)	WOLFROMM (R.)
— — — (Rothschild)	POILLEUX (F.)
Séméiologie et clinique chirurgicales (Broussais)	

b) Professeurs à titre personnel :

Hématologie	{ ANDRÉ (R.)
	{ BOUSSER (J.)
Hydrologie et climatologie	GIBERTON (A.)
Maladies infectieuses	BASTIN (R.)
	AZERAD (E.)
	BOUR (H.)
	CAROLI (J.)
	DREYFUS (B.)
	GROSSIORD (A.)
Médecine	LAMBLING (A.)
	LAUNAY (Cl.)
	PAYET (M.)
	PERRAULT (M.)
	SIGUIER (F.)
	WORMS (R.)
Néphrologie	RICHE (G.)
Neuro-chirurgie	LE BEAU (J.)
Neurologie	LHERMITTE F.
Neuro-psychiatrie	PICHOT (P.)
Oto-Rhino-Laryngologie	MADURO (R.)
Pédiatrie	{ POLONOVSKI (Cl.)
	{ ROYER (P.)
Pneumo-Phtisiologie	{ KREIS (B.)
	{ MEYER (A.)
Rhumatologie	DELBARRE (F.)

II. — PROFESSEURS SANS CHAIRE

	MM		MM.
Anatomie pathologique . . .	GOUYGOU (Ch.)	Maladies infectieuses . . .	DUPONT (V.)
Bactériologie	CHRISTOL (D.)	Neuro-psychiatrie	TARDIEU (G.)
Biochimie médicale	{ CARTIER (P.) GONNARD (P.) NORDMANN (J.)	Pédiatrie	ROSSIER (A.)
Biologie médicale	HARTMANN (L.)	Physique médicale	{ COURSAGET (J.) GREMY (F.)
Chirurgie	CERBONNET (G.)	Physiologie	GIRARD (Fr.)
Hématologie	BILSKI-PASQUIER (B.)	Stomatologie	CHAPUT (M ^{me} A.)

III. — PROFESSEURS DÉTACHÉS DANS LES UNIVERSITÉS ÉTRANGÈRES

Bactériologie	HAUDUROY (P.) Pr. s. ch.
Pathologie chirurgicale	RUDLER (J.) Pr. s. ch.

IV. — PROFESSEURS ASSOCIÉS

Hormonologie	MORICARD (R.)
Statistique médicale et épidémiologique . .	SCHWARTZ (D.)

Secrétaire général de la Faculté	M. LENA (J.)
Conseiller administratif	Mlle CHAINTREUIL (G.)
Conservateur en Chef de la Bibliothèque .	{ M. le Docteur HAHN (A.)
Conservateur du Musée d'Histoire de la Médecine	
Conservateurs	{ Mlles DUMAITRE (P.), LAURENT (H.), LE NOIR (G.)
Bibliothécaires	{ Mmes CONTET (J.), FORGET (F.), Mlles DUROZOY (M.-F.), ROBERGE (D.), Dr SCHILLER (J.)

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'Ecole a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées, doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

- A ma Femme,
- A mes Enfants,
- A mes Parents,
- A tous les Miens,
- A mes Amis,

En témoignage de ma profonde affection.

A Monsieur le Professeur Jacques DELARUE

Professeur d'Anatomie Pathologique
à la Faculté de Médecine de Paris
Biologiste des Hôpitaux -
Chef de Service (Anatomie - Pathologique)
Membre de l'Académie de Médecine
Officier de la Légion d'Honneur

Qui m'a fait le grand honneur
d'accepter la présidence de cette thèse.
Qu'il veuille bien trouver ici le témoi-
gnage de mon respectueux dévouement et
de ma profonde reconnaissance.

A Monsieur le Docteur Jacques DIEBOLD,

Qui m'a inspiré le sujet de cette thèse
et m'a guidé dans son élaboration.

Qu'il trouve ici l'expression de ma reconnaissance et de mon amitié la plus sincère.

A Monsieur le Professeur Agrégé T. CAULET,

Qui m'a prodigué ses conseils éclairés
dans ce travail.

Qu'il trouve ici l'expression de ma
reconnaissance.

A Monsieur le Professeur Agrégé J. MIGNOT,

Qui m'a fait l'honneur de m'accueillir
dans son équipe de recherche au laboratoire
d'Anatomie Pathologique de la Faculté de
Médecine de Paris.

En respectueux hommage.

A mes Maîtres d'Internat dans les Hôpitaux de la Région de Paris

Monsieur le Professeur Agrégé J. RISTELHUEBER,
Médecin du Centre Hospitalier de Saint-Denis,

Monsieur le Docteur R. VIGUIE,
Médecin du Centre Hospitalier d'Argenteuil,

Monsieur le Docteur Y. BARRE,
Médecin du Centre Hospitalier de Versailles,

En témoignage de ma reconnaissance
et de mon respectueux attachement.

A mes Maîtres dans les Hôpitaux :

Externat :

Monsieur le Professeur R. JUDET

Monsieur le Professeur Agrégé J. MAHOUDEAU

Monsieur le Docteur N. PERON

Monsieur le Professeur A. LAFITTE

Monsieur le Professeur M. LAMY

Monsieur le Professeur J. HAMBURGER

Externat en 1^{er} :

Monsieur le Professeur J. LEREBoullet

Internat des Hôpitaux de la Région de Paris :

Monsieur le Professeur P. DENOIX,

Monsieur le Professeur Agrégé J. RISTELHUEBER

Monsieur le Docteur R. VIGUIE

Monsieur le Docteur Y. BARRE

Monsieur le Docteur G. LESUEUR

En témoignage de ma reconnaissance
pour leur enseignement.

A mes Maîtres du Laboratoire d'Anatomie Pathologique de la
Faculté de Médecine de Paris :

Mademoiselle le Professeur P. GAUTHIER-VILLARS

Monsieur le Professeur Ch. GUYGOU

Monsieur le Professeur L. ORCEL

Monsieur le Professeur Ch. NEZELOF

Monsieur le Professeur Agrégé R. ABELANET

Monsieur le Professeur Agrégé G. CHOMETTE

Monsieur le Professeur Agrégé J. PAILLAS

Monsieur le Professeur Agrégé J. ROUJEAU

Monsieur le Professeur Agrégé L. BOCQUET

Monsieur le Professeur Agrégé F. POTET

Monsieur le Docteur P. GANTER

Monsieur le Docteur J.P. GUBLER

En respectueux hommage.

A Monsieur le Docteur BARRE
A Monsieur le Docteur LEMELLETIER
A Monsieur le Docteur MIMOUNI

Qui, en me communiquant leurs observations,
m'ont permis d'accomplir ce travail.
En témoignage de ma reconnaissance.

ANNONCE DU PLAN

- INTRODUCTION	1
- EMBRYOLOGIE	2
- RAPPEL DE L'ARCHITECTURE FONDAMENTALE DU PARENCHYME HEPATIQUE	7
- MORPHOLOGIE DES VOIES BILIAIRES INTRA-HEPATIQUES NORMALES ..	9
I - Les voies biliaires intralamellaires	10
II - Le canal biliaire	11
III - La zone de jonction	15
IV - La dynamique topographique des voies biliaires extralobulaires	17
V - Nomenclature	20
VI - Rapports des voies biliaires intrahépatiques	25
- MODIFICATIONS DES VOIES BILIAIRES INTRA-HEPATIQUES DANS LES CIRRHOSES COMMUNES. POINT DES CONNAISSANCES ACQUISES	29
- METHODES ET TECHNIQUES	46
- MATERIEL ETUDIE	52
- ETUDE ANATOMOCLINIQUE DES CAS ETUDIES	54
- RESULTATS	70
I - ARBRE INTRA-HEPATIQUE NORMAL :	71
A - Les radiographies	
B - Les moules plastiques	
C - Les coupes épaisses	
II - MODIFICATIONS MORPHOLOGIQUES AU COURS DES CIRRHOSES COMMUNES	74
A - Les techniques d'injection	74
- les radiographies	

- Les moules plastiques	77
- contrôle histologique et examen des coupes épaisses...	77
- Rapports des structures biliaires pathologiques avec les autres remaniements du foie cirrhotique	82
- Résumé	86
B - Les reconstructions graphiques	89
- Résumé	92
- DISCUSSION ET INTERPRETATION DES RESULTATS	93
I - Les modifications pathologiques des petits canaux portaux	93
II - Les remaniements à l'échelon ductulaire	94
III - Signification histogénétique	102
IV - Signification fonctionnelle	111
- RESUME	113
- CONCLUSIONS	116
- BIBLIOGRAPHIE.	

I N T R O D U C T I O N

Bien des études ont été consacrées à la cirrhose hépatique depuis les premières descriptions de MORGAGNI et de LAENNEC.

De la communication de FIESSINGER au Congrès d'UTRECHT en 1934, des rapports du cinquième Congrès de Gastro-entérologie de la HAVANNE (1956), on retient la nécessité, quelle que soit l'étiologie, pour affirmer une cirrhose hépatique, de la coexistence de trois faits histo-pathologiques :

- les lésions parenchymateuses
- La sclérose
- La régénération nodulaire.

Ces trois éléments participent au bouleversement architectural du parenchyme hépatique et de sa vascularisation.

Les modifications élémentaires de l'arbre biliaire intra-hépatique ont peu retenu l'attention des auteurs et ne figurent guère en bonne place dans les descriptions morphologiques.

Le but de ce travail peut se décomposer ainsi :

- Bref rappel de l'histologie et de la topographie des voies biliaires intra-hépatiques normales, avec discussion des différentes nomenclatures morphologiques proposées dans la littérature.
- Etude à l'aide d'injections de masses radio-opaques et colorées, et de reconstructions graphiques des modifications structurales et topographiques des voies biliaires intra-hépatiques, observées au cours des cirrhoses communes.
- Enfin discussion de la signification histogénétique et fonctionnelle de ces modifications et de leurs rapports avec les remaniements parenchymateux et vasculaires du foie cirrhotique.

EMBRYOLOGIE

L'unanimité n'est pas faite sur l'histogénèse des voies biliaires intra-hépatiques. Sans qu'il soit possible d'inférer par esprit de système de la situation foetale aux diverses situations pathologiques, l'étude de la génèse des structures biliaires chez l'embryon humain normal nous permettra de centrer le débat sur le problème fondamental : les cellules biliaires proviennent-elles de la transformation des cellules hépatiques ?

I - L'ENSEMBLE DES STRUCTURES DU FOIE DERIVE DE DEUX FEUILLETS ENDODERMIQUE ET MESODERMIQUE

L'ébauche endodermique :

- C'est de l'union des ébauches primitives médiane et latérale que s'individualise vers la 4^e semaine, chez l'embryon de 3,5 mm, un épaississement médian et ventral dans la région de l'intestin moyen aux stades précoces de la formation duodénale : l'ébauche secondaire ou gouttière hépatique.

- Alors que se forme l'anse duodénale, cette ébauche endodermique se développe entre les deux feuillets du mésoderme splanchnique et se bifurque formant :

- un bourgeon cranial qui formera tout ou partie du parenchyme hépatique,
- un bourgeon caudal, origine de la future vésicule et de son canal,
- alors que la partie proximale formera la voie biliaire principale.

L'ébauche mésodermique provient du septum transversum qui relie l'intestin moyen à la paroi abdominale antérieure :

- Classiquement de cette ébauche vont dériver uniquement les éléments glissoniens, capsule et enveloppes des pédicules intra-hépatiques,

- Pour STREETER, LIPP, PARKER, l'ébauche mésodermique aurait une fonction angioblastique, donnant naissance à un réseau de capillaires secondairement uni aux veines ombilicales et omphalomésentériques.

- Enfin, pour ELIAS une troisième ébauche dérivée du mésoderme en arrière de la précédente participerait à la formation de cellules épithéliales nobles du parenchyme hépatique; la portion antérieure du foie humain serait ainsi d'origine endodermique, la portion postérieure d'origine mésodermique, la portion intermédiaire d'origine mixte.

Ceci met l'accent sur le pouvoir des organisateurs qui président à l'histogénèse du parenchyme hépatique. Les travaux expérimentaux de LE DOUARIN, dans le détail desquels il n'est pas de notre propos d'entrer, ont montré le rôle primordial du mésoderme dans l'histogénèse ; l'induction comprend une première étape qui précède de beaucoup le début de l'organogénèse faisant du territoire présomptif une ébauche déterminée qui réagira dès lors suivant sa destinée propre; puis la partie distale du ventricule hépatique s'accroît prolifère, formant un reticulum fait de cordons cellulaires pleins ou tubuliformes, ceci sous l'influence d'une induction finale, d'un facteur de différenciation, vraisemblablement de nature protéique spécifique du mésenchyme hépatique.

Les cellules ainsi différenciées sont, selon les théories classiques, envahies par les veines omphalomésentériques et ombilicales, pour les découper en vaisseaux plus petits; pour les auteurs modernes, elles envahissent les mailles intercapillaires du réseau initialement formé dans le septum transversum; ainsi se forment les lanes hépatiques épaisses de trois à cinq cellules. Du deuxième au septième mois des flots hémotoprotéiques d'origine mésodermique se développent dans le foie.

II - GENESE DES VOIES BILIAIRES INTRA-HEPATIQUES :

L'ébauche endodermique comporte deux segments distincts dont la polarité et la destinée sont différentes :

- Le diverticule lui-même qui se transformera par tubulisation en voies excréto-biliaires à revêtement épithélial.

- Le fond du diverticule qui se transformera en travées hépatiques sous l'induction du mésenchyme hépatique et s'organisera suivant une architecture épithélio-vasculaire.

Les voies biliaires intra-hépatiques s'individualisent dans cette formation de façon diversement interprétée :

- Pour certains, toutes les voies biliaires dériveraient de la seule ébauche pédiculaire; avancé par MINOT (1892), ce mécanisme est soutenu par GERAUDEL (1909) le bourgeon biliaire accompagne fidèlement la veine porte dans l'excavation glissonienne puis les rameaux terminaux prennent contact avec les travées hépatiques.

Cette théorie est actuellement abandonnée.

- Pour la plupart des auteurs les voies biliaires intra-hépatiques dérivent des hépatocytes. SCHAEFFER en 1898 décrivait les canaux interlobulaires comme étant fournis par l'organisation d'une lumière dont les cylindres parenchymateux anastomosés tandis que les cellules hépatiques perdaient leur caractère polyédrique.

LEWIS (1912), SCAMMON (1914) soutiennent des faits analogues. ARON en 1921 dans un remarquable mémoire à la Société de Biologie donne une description parfaite des faits observés en microscopie optique. Les premiers canaux biliaires naissent chez l'embryon de 8 semaines à la périphérie des branches portales plus volumineuses la genèse des voies biliaires périportales se poursuivant vers la profondeur, intéressant en dernier lieu les régions les plus tardivement atteintes par les veines portes ceci chez l'embryon de trois mois. Les cellules perdent leur caractère glandulaire, deviennent plus plates, plus colorables; ces modifications touchent d'abord les cellules les plus proches de la veine; alors s'individualise en bordure des espaces portes primitifs un sinus biliaire marginal à double paroi; la lumière se dilate, la partie dilatée s'isolant et s'enfonçant dans le conjonctif périportal, formant l'ébauche des canaux interlobulaires; d'autres canaux plus petits se décalent également du parenchyme par l'interposition de tissu conjonctif.

Ainsi, au cours du 3^e mois de la gestation, le foie est envahi progressivement par la fonction biliaire; présents chez l'embryon de 10 mm les petits canaux biliaires deviennent très nombreux chez l'embryon de 25 mm et forment un réseau dont une partie va régresser (HENDRICKSON 1898). Ces modifications apparaissent pour ARON commandées par une incitation d'ordre chimique émanée du sang porte; l'auteur note que la fonction zymogénique du pancréas apparaît à la même époque.

PEYRON et CORSY en 1925 décrivent grâce à une technique d'imprégnation argentique un semis de fines granulations noirâtres occupant les parties apicales des cellules en voie de transformation biliaire.

BLOOM en 1926 a décrit une morphogénèse analogue et évoque l'influence du conjonctif périportal à l'origine de cette différenciation biliaire.

STREETER en 1948 décrit une différenciation progressive des hépatocytes en petites cellules canalaire sombres, contemporaines de la formation du tissu conjonctif d'enveloppe de la veine porte. Ainsi l'ensemble des auteurs admettent chez l'embryon humain de trois mois la transformation de cellules hépatiques en cellules épithéliales biliaires sous l'influence du sang porte ou du conjonctif périportal mais toujours au contact nécessairement de ces deux formations.

WILSON, GROAT et LEDUC (1963) appuient la conception de ARON par leur étude sur l'histogénèse du foie de souris; ils soulignent après BLOOM, le rôle déterminant du conjonctif portal dans cette transformation.

Des faits récents sont venus appuyer cette conception.

WEGMANN et Coll apportent en 1965 une étude histoenzymologique d'un foie embryonnaire humain de trois mois; ces données confirment l'existence de formes transitionnelles, la transformation de la cellule hépatique en cellule biliaire, cette transformation s'accompagne d'une diminution de taille, d'une modification de forme vers l'aspect cubique, d'une diminution de la charge en glycogène et du R N A cytoplasmique, d'une chute des activités enzymatiques, cytoplasmiques, mitochondriales et microsomiques, d'une augmentation du nombre et de la taille des lysosomes, de leur contenu argentafine et ferritinique, et conservation de leurs enzymes phosphatasique acide, peptidasique et sulfatasique.

Topographiquement cette transformation se fait soit par la constitution de structures désignées par les auteurs sous le terme d'"acini hépatiques" formant ensuite des "acini biliaires", soit par la constitution d'une lame hépatique bistratifiée évoluant en cellules biliaires, puis secondairement en acini biliaires. En microscopie électronique, BALIS, AN-SOO-CHAN, et CONEN retrouvent sur un foie embryonnaire humain des images intrastructurales transitionnelles ; la cellule hépatique se transforme en cellule biliaire, le noyau s'allonge, le réticulum endoplasmique granuleux est moins abondant, les mitochondries diminuent de tailles et de nombre, les lysosomes riches en ferritine sont plus nombreux, enfin apparaît une membrane basale, caractéristique ultrastructurale de la cellule biliaire.

L'ensemble de ces faits donne de solides fondements aux théories et aux observations de BLOOM, de ARON. Cependant après LEWIS (1912) HAMMAR en 1926 émet une opinion nuancée. Pour cet auteur l'arbre biliaire jusqu'aux canaux interlobulaires prend naissance à partir d'une ébauche endodermique bien distincte; par contre les zones jonctionnelles et les plus fines branches périlobulaires semblent prendre naissance à partir des travées hépatiques.

HOSTMANN (1939) se range à cette opinion. Cette double histogénèse semble aussi appuyée par l'observation de certaines dysgénèses hépatiques, où l'agénésie des voies biliaires portales s'accompagne de la présence en grand nombre de petits canaux biliaires. Ainsi l'origine hépatocytaire des canaux périlobulaires semble actuellement avoir rallié les suffrages; l'incertitude persiste quant à l'origine des canaux portaux ou interlobulaires.

L'existence d'une double histogénèse à partir de deux ébauches distinctes du diverticule primordial, semble bien pouvoir correspondre à deux secteurs fondamentaux du système de drainage biliaire extralobulaire, différents par leur comportement pathologique :

- l'un correspond aux voies biliaires portales jusqu'au plus petit canal appartenant à une triade portale,
- l'autre à un secteur de jonction entre les précédentes et les voies biliaires intralobulaires. Sa situation et sa structure en font un élément capital.

L'ARCHITECTURE FONDAMENTALE DU PARENCHYME HEPATIQUE

- sera tout d'abord brièvement rappelée -

Depuis les premières descriptions de WEPFER, de MALPIGHI, les descriptions histologiques ont été dominées par la notion du lobule hexagonal de KIERNAN dont la description princeps se situe en 1833.

Il faut attendre 1949 et les travaux d'ELIAS pour aboutir à une représentation spatiale valable de l'architecture du foie. Sur l'analyse des coupes sériées et de reconstruction tridimensionnelles, ELIAS substitue à la notion de cordons bicellulaires, base des descriptions classiques, la notion fondamentale de lames unicellulaires irrégulièrement anastomosées; ces lames forment un véritable labyrinthe circonscrivant des lacunes où sont logés les sinusoides communiquant les uns avec les autres par des orifices placés dans les lames; elles convergent vers le centre du lobule en périphérie lames et lacunes se continuent avec celles du lobule voisin. Cette masse épithélio-vasculaire est traversée par les canaux portaux, manchon conjonctif contenant une branche de la veine porte, une de l'artère hépatique, plusieurs canaux biliaires, des lymphatiques et des nerfs; ces canaux portaux sont limités par une lame parenchymateuse unicellulaire; la plaque limitante perforée de place en place. Les veines centrolobulaires sont les branches initiales du système veineux sus-hépatique; les ramifications des deux arbres veineux porte et sus hépatique s'engrènent régulièrement sans qu'il n'y ait jamais contact.

Les considérations architecturales sont dominées par l'existence d'une unité histophysiologique diversement interprétée suivant les auteurs.

Deux conceptions s'opposent fondamentalement :

- La conception classique est dominée par le lobule hexagonal centré par un rameau initial du système veineux sus-hépatique.

Cette conception est reprise, avec quelques modifications, par :

POPPER

CHENDEROVITCH et CAROLI (1956) sur des documents obtenus par injection de masses radio-opaques.

ELIAS insiste sur l'importance du gradient de pression entre les deux systèmes veineux porte et sus-hépatique, mais garde une schématisation classique.

- L'existence du "lobule porte" déjà soutenue par SABOURIN en 1881, reprise par MALL en 1906, oubliée au cours des décades suivantes, a été développée par RAPPAPORT en 1953. Grâce à ces techniques spéciales d'injection in vivo, cet auteur décrit une petite masse parenchymateuse muriforme centrée par un rameau porte terminal : l'ACINUS HEPATIQUE SIMPLE.

Ces acini simples font partie d'acini complexes, lesquels à leur tour se groupent en agglomération d'acini.

Chaque unité répond à plusieurs champs hexagonaux voisins, elle se draine dans deux ou trois veines correspondant aux veines centro-lobulaires classiques. A cette schématisation hystophysiologique répond une double segmentation :

- en hauteur suivant les branches de division dichotomique de la veine porte
- en largeur au sein de chaque unité, suivant trois zones concentriques correspondant à un gradient d'oxygénation et à un équipement enzymatique différent.

BARONE se rallie à cette conception.

MORPHOLOGIE DES VOIES BILIAIRES

INTRA-HEPATIQUES NORMALES

On est frappé par la diversité des nomenclatures utilisées pour désigner les différents segments du système biliaire intra-hépatique, elle est à la fois la raison et surtout le reflet de la confusion qui règne dans la description morphologique.

Un bref rappel doit être fait des connaissances actuelles. Deux secteurs s'opposent point par point :

- les voies biliaires intralobulaires dépourvues de paroi propre dont la connaissance a bénéficié au plus haut point des techniques ultramicroscopiques, histochimiques, histoenzymologiques.

- les voies biliaires intra-portales limitées par l'épithélium biliaire, situé dans le tissu conjonctif des espaces portes; l'apport des techniques à visée topographique, injection de masses colorées, reconstruction di ou tridimensionnelle; notamment des travaux de HJORTSJO (1951), de COUINAUD (1954) ont permis de jeter les bases d'une chirurgie topographique.

Par contre les plus fines branches de l'arbre biliaire intra-hépatique, qui font la jonction entre les deux secteurs fondamentaux précédents, ont fait l'objet de descriptions confuses. Leur importance est pourtant fondamentale.

Nous envisagerons successivement :

- les canalicules intralamellaires
- le canal biliaire
- les modalités de leur jonction
- les rapports des divers segments de l'arbre biliaire avec les vaisseaux.

Enfin nous tenterons à la lumière de ces données analytiques et topographiques, de faire la critique des diverses nomenclatures proposées.

I - LES VOIES BILIAIRES INTRA-LAMELLAIRES

Sont de fins conduits tubulaires, de section circulaire ou ovale, de 1 μ environ, disposés en fin réseau à maille polygonale entre les hépatocytes adjacents des lames épithéliales anastomosées telles qu'ELIAS les a décrites (1949). La méthode d'imprégnation argentique de GOLGI le révèle sous la forme d'un réseau filiforme, très fréquemment coudé à angle droit ou obtus, courant entre les faces ou les angles des cellules hépatiques adjacentes, toujours à distance des capillaires sanguins; de fins diverticules pénètrent le cytoplasme.

L'existence d'une activité intense en adénosine - triphosphatase et en phosphatase alcaline à ce niveau permet aussi une caractérisation très nette, ces activités enzymatiques semblent liées à l'intensité des transports moléculaires transmembranaires. Mais ce sont les travaux de Ch. ROUILLER (1954) et D.W. FAWCETT (1955) en microscopie électronique qui ont précisé les problèmes. Tout d'abord l'étude ultrastructurale a montré sans équivoque l'absence de paroi propre : à la suite des expériences de macération du parenchyme hépatique (ELIAS 1949) certains auteurs avaient pensé que les canalicules biliaires possédaient une paroi propre; ce sont en fait des simples dépressions linéaires, simples élargissements des espaces intercellulaires ménagés entre deux ou trois hépatocytes adjacents.

La membrane cytoplasmique elle-même, colorable par l'acide phosphotungstique, présente une structure à trois couches comme "l'unit membrane" de ROBERTSON; elle émet des microvillosités de 0,08 μ environ de diamètre, 0,2 μ de longueur, en nombre variable de 6 à 30, disposés en chicane; leur signification fonctionnelle apparaît fondamentale.

Au point de contact des hépatocytes existent des formations denses ou "junctionnelles complexes" semblables à celles décrites et démembrées par FARQUHAR et PALADE (1963). Ce sont des spécialisations focales des membranes cellulaires, épaississements locaux d'où partent de fins filaments participant à la constitution d'une zone cytoplasmique péricanaliculaire dense. Ces formations dont l'analyse ultrastructurale permet de distinguer plusieurs types (barres terminales ou plaques d'attachement, desmosomes) assurent une étroite cohésion des canalicules biliaires, elles sont proches de celles rencontrées dans d'autres épithéliums.

Au-delà de l'ectoplasme péricanaliculaire dense, le cytoplasme péribiliaire présente l'appareil golgien, fait de saccules et de vésicules ; comme l'avaient soutenu CRAMEE et LUDFORD (1926) puis SOLE et ROBERTS (1935) c'est là que les voies biliaires paraissent prendre leur source.

Il n'est pas de notre propos de reprendre la description ultrastructurale de la cellule hépatique telle que l'ont définie de nombreux travaux (BERNHARDT, FAWCETT, ROUILLER, ISARD, NOVIKOFF, BLAVA, JESEQUEL). Nous insisterons simplement sur le fait que tout l'oppose à cette échappe à la cellule biliaire : le noyau est clair possédant une chromatine finement granuleuse, une chromatine marginée soulignant la membrane nucléaire, un nucléole toujours parfaitement net et fait d'un composant filamenteux et d'un composant amorphe : l'ergastoplasme et le réticulum endoplasmique sont abondant expliquant la basophilie du cytoplasme ; le glycogène apparaît comme un fin réseau filamenteux surtout périnucléaire ; les mitochondries sont nombreuses, très découpées, leurs crêtes ne traversent pas la totalité de la matrice.

L'étude histochemique confirme la charge importante en glycogène, la forte activité en glucose 6 phosphate deshydrogénase, le taux élevé de RNA cytoplasmique la nette activité des enzymes cytoplasmiques, mitochondriales, microsomiques, et lysosomiques ; de plus la répartition d'enzymes dans l'acinus, organisé autour de ses vaisseaux nourriciers tel que l'a décrit RAPPAPORT, suit une disposition zonale en trois bandes concentriques calquées sur les zones circulatoires.

II - CANAL BILIAIRE

A - En microscopie optique :

Les grosses voies biliaires intra-hépatiques possèdent une structure intermédiaire entre le canal hépato-cholédoque et les plus fines branches de l'arbre biliaire. Leur bordure est faite d'un épithélium de type intestinal avec des cellules mucosécrétantes, quelques lymphocytes intercellulaires ; la cellule biliaire est prismatique, à cytoplasme clair faiblement éosinophile, contenant des gouttelettes de graisse, des cristaux de cholestérol, à noyau basal riche en chromatine finement granuleuse avec des grains plus gros sans que l'on puisse le plus souvent distinguer des structures franchement nucléolaires.

Elle repose sur une vitrée réticulinique, quelques fibres élastiques et collagène.

Les plus fines structures biliaires initiales présentent une section arrondie ou ovale, et sont bordées par une rosette de cellules cubiques à noyau aplati occupant la presque totalité de la cellule, elles ne possèdent pas de bordure mucoïde PAS positive contrairement aux segments ultérieurs.

Les plus gros canaux intra-hépatiques, ou canaux segmentaires contiennent par contre plus de cellules mucosécrétantes et présentent des évaginations épithéliales entourées de plexus vasculaire.

Fait essentiel, la totalité de l'arbre biliaire intra-hépatique est engainée par une vitrée réticulinique bien mise en évidence par les techniques d'argentation.

B 4 Les critères ultrastructuraux :

Précisés par les travaux de DAEMS, GRISHAM, surtout de SCHAFFNER et POPPER (1960), STEINER et CARRUTHERS (1961) permettent de donner une véritable carte d'identité à la cellule épithéliale biliaire quelque soit le segment des voies biliaires extralobulaires considéré. Nous n'envisagerons ici que les voies biliaires intra-hépatiques.

La cellule biliaire est grossièrement cubique, plutôt pyramidale à grande base tournée vers la périphérie.

Le cytoplasme est peu dense, homogène, pauvre en organelles; les mitochondries sont en nombre variable, volontiers assez nombreuses pour STEINER, toujours disposées irrégulièrement, concentrées aux deux pôles du noyau; elles apparaissent plus nombreuses sur une coupe tangentielle, elles sont plus petites, leurs crêtes traversent la totalité de la matrice. Le réticulum endoplasmique est peu développé, les ribosomes ou "grains de palade" rares, témoignant d'un faible niveau de synthèse protéique; l'ergastoplasme est de type lisse, l'appareil golgien concentré près de la lumière. Des corpuscules entourés d'une membrane unique semblent correspondre à des lysosomes leur P.A.S. positivité indiquerait une certaine teneur en glycoprotéine (STEINER 1961) leur composé principal reste probablement lipidique.

Le noyau est situé au niveau de la moitié basale de la cellule, contrairement à l'hépatocyte la condensation périphérique du caryoplasme et les nucléoles sont rarement nets.

Surtout la membrane cytoplasmique en regard de la lumière est hérissée de microvillosités à double membrane nettement dessinée après fixation simple par l'acide osmique; peut être s'agit-il de la matérialisation des métabolites traversant la membrane (STEINER); on y retrouve de fins filaments en continuité avec le réseau fibrillaire intracytoplasmique; leur nombre est cependant moins grand, leur répartition plus irrégulière qu'au niveau du pôle biliaire des hépatocytes.

Les membranes latérales très contournées sont étroitement imbriquées, ménageant de place en place des espaces intercellulaires, de section transversale circulaire; hérissées de microvillosités; ces espaces, sur certaines sections, ont pu être interprétés comme des canaux de communication secondaire ou des canaux de Hering (préductules de STEINER 1961); en fait pour CAROLI (1963) ils forment un long réseau intrapariétal anastomosé le long de l'ensemble de l'arbre biliaire, intermédiaire entre la lumière et les espaces péri-biliaires dont le rôle physiologique reste à préciser.

On décrit de plus des cellules intercalaires, surtout au niveau des segments initiaux, pauvres en organelles, sans rapport avec la lumière, difficile à distinguer des cellules nécanthymateuses qui peuvent s'insinuer entre les cellules épithéliales

La face périphérique est doublée sur toute sa surface par une membrane basale, toujours absente au niveau des cellules hépatiques; seuls les prolongements de cette membrane atteignent ces dernières aux points d'ancrage des canaux de Hering. Sa largeur est diversement appréciée, 500 Å pour POPPER et SCHAFFNER, 3000 Å pour STEINER et CARRUTHERS, colorable par l'acide phosphotungstique (PTA) et par l'acide périodique Schiff : elle est séparée de la cellule biliaire par un espace clair de 500 à 2 700 Å.

La membrane basale, la présence de microvillosités, la simplification ultrastructurale, sont les trois faits fondamentaux opposant à l'échelle de l'ultrastructure la cellule biliaire à la cellule hépatique.

0 - L'étude histochimique et histoenzymatique apporte deux faits :

- d'une part la preuve d'une activité métabolique intense s'accroissant en phase digestive,

- d'autre part un équipement enzymatique qui par son schéma s'oppose franchement à la cellule hépatique.

Il n'est pas de notre propos de rapporter ici le détail des travaux qui portent à la fois sur le foie humain et l'animal de laboratoire (WEGMAN et coll. 1964)

Nous rappellerons :

- La faible charge de glycogène qui devient presque nulle en phase digestive le taux faible de phosphorylase totale qui pour sa part augmente en phase digestive témoignant de l'utilisation du glycogène canalaire et contrastant avec la forte charge de la cellule hépatique.

- La glucose 6 phosphatase est régulièrement absente dans la cellule biliaire

- Les enzymes du cycle des tricarboxyliques de Krebs sont présents dans la cellule biliaire, dans l'ensemble à un taux plus bas que dans l'hépatocyte.

Chez le cobaye par contre les activités de la succinate déshydrogénase et de la malate déshydrogénase sont nettement plus élevées au niveau de la cellule biliaire surtout en phase digestive : pour certains, chez l'homme, le taux de succinate déshydrogénase est égal ou plus élevé au niveau de la cellule biliaire.

- Les A.T.Pases sont à un taux très faible quelque soit leur pH d'activité

- Le taux net de la glucose 6 phosphate déshydrogénase et de l'acide 6-phosphogluconique déshydrogénase témoigne de l'utilisation de la voie des pentoses au niveau des deux types cellulaires.

- La RNA cytoplasmique, l'alphaglycérophosphate déshydrogénase, la bêtahydroxybutyrate déshydrogénase sont à un taux faible au niveau de la cellule biliaire.

- Les enzymes lysosomiques, leucyl et alanyl peptidases, sulfatase, phosphatase acide subissent une diminution parallèle.

- La RNA nucléaire est identique dans les deux types cellulaires.

III - LA ZONE DE JONCTION

Ainsi sont mises en place d'une part les voies biliaires intralamellaires, d'autre part les voies biliaires intraportales. Nous envisagerons maintenant la zone de jonction et la topographie des voies biliaires intrahépatiques avant d'envisager leur rapport avec les vaisseaux.

La zone de jonction a fait l'objet de descriptions complexes. Son étude est en effet rendue difficile par sa petite taille par rapport à l'abondant tissu parenchymateux; en microscopie optique elle ne peut être abordée qu'à la faveur d'incidences de coupes privilégiées, le plus souvent sur des foies pathologiques et sur l'animal de laboratoire dont l'avantage est de permettre de multiplier les prélèvements.

Très tôt cependant les auteurs ont soupçonné l'importance, la fragilité la sensibilité aux agressions pathologiques; ASCHOFF en faisait le "tendon d'Achille" des voies biliaires. C'est HERING (1866) qui, chez le lapin, décrit le premier les modalités de cette jonction sans individualiser de structure intermédiaire, PFUHL (1928) divise les petits canaux biliaires en canaux septaux et canaux intralobulaires. Les premiers forment la jonction avec les hépatocytes et sont pourvus d'une épithélium cubique.

Chez l'homme, CLARA (1930), EPPINGER (1937) individualisent des cellules de transition caractéristiques des canaux de HERING; ce sont des cellules plus basses, à noyau plus sombre que les cellules biliaires; CLARA insiste cependant sur le fait que ces cellules sont souvent difficiles à distinguer des cellules biliaires typiques.

Plus récemment les données des techniques modernes sont considérables en ce domaine : injection et coupes sériées (ELLAS 1953, DAEMS 1961), microscopie électronique (POPPER et SCHAFFNER 1961, STEINER et CARRUTHERS 1961, GRISHAM et HARTROFT 1961, A.M. JEZEQUEL 1962), histoenzymologie (WEGMANN, CAROLI, CORCOS 1965).

Fait essentiel, ces diverses techniques ont affirmé l'absence d'éléments cellulaires de transition, les "Zwischenzellen" de CLARA. Le passage se fait par juxtaposition momentanée d'hépatocytes et de cellules biliaires autour d'une même lumière.

D'autre part, l'existence à ce niveau d'une dilatation ampullaire défendue par EPPINGER (1937) reprise par WOOD, est infirmée par STEINER.

Le contact entre les deux types cellulaires semble pouvoir se faire soit par simple juxtaposition, soit par interposition d'une cellule biliaire entre deux cellules hépatiques, soit enfin par hernie d'une cellule parenchymateuse dans une structure de type biliaire (STEINER 1961). La membrane basale peut à ce niveau se prolonger au contact d'une cellule hépatique, assurant l'ancrage de cette petite structure biliaire à la masse parenchymateuse; on conçoit la fragilité d'un tel dispositif. Les modalités précises de ce passage ont été diversement décrites, en fait ces descriptions ne sont pas exclusives les unes des autres; il apparaît en effet que ces modalités peuvent varier d'une espèce à l'autre, voire d'un individu à l'autre.

W. Th. DAEMS (1961) sur des montages semi-schématiques d'un foie de souris, réaffirme l'absence de structures transitionnelles; la "pièce intermédiaire" dont il est donné plusieurs exemples est définie comme une zone de passage bordée en proportion variable suivant le niveau par les deux types cellulaires, le remplacement d'un type par l'autre se fait progressivement sur une distance de quelques cellules sur une coupe longitudinale les cellules biliaires s'insinuent formant une figure en "fer de lance"; cet auteur ne retrouve pas d'abouchement latéral comme l'ont décrit LUTULLE (1914) MACINDOE (1928). Cette opinion rejoint celle de BUYSSSENS qui fait de plus fines structures biliaires des canaux terminaux.

COSSEL (1962) décrit chez le lapin le cobaye, une transition plus abrupte ne dépassant jamais plus de deux ou trois cellules biliaires.

STEINER et CARRUTHERS (1961) pensent pour leur part que le passage se fait d'une façon brutale et distinguent le "préductule" limité par un écartement focale des membranes cellulaires des deux cellules biliaires : la ductule est bordée par une rosette de plus de deux cellules épithéliales.

Pour A.M. JEZEQUEL (1962) ces aspects retenus par STEINER comme préductules représenteraient des incidences des coupes tangentielles portant sur des recessus des canaux biliaires voisins. CAROLI et Coll. interprètent ces images comme des espaces intercellulaires, véritable réseau intrapariéal que l'on retrouve sur tout l'arbre biliaire.

SCHAFFNER et POPPER (1961) décrivent sur un foie de cirrhose post-nécrotique une transition abrupte sans vrai canal intermédiaire ("canalicular - ductular-junction").

Ainsi l'ensemble de ces travaux portant à la fois sur le foie humain et sur l'animal du laboratoire permettent :

- d'affirmer l'absence d'éléments cellulaires de transition, encore affirmée par l'histoenzymologie (WEGMANN 1965).

- d'individualiser une zone de passage qui se fait par simple juxtaposition des deux types cellulaires autour d'une même lumière. Cette zone ne possède guère d'autonomie; ses limites sont imprécises.

Il importe de distinguer cette zone de passage avec les plus fines structures biliaires initiales de l'arbre biliaire intra-parenchymateux dont nous verrons la dynamique topographique.

Un point reste mal précisé dans les descriptions ; chaque canal de Hering correspond-il à un canalicule ou à un bouquet de canalicules ? Les avis sont partagés, quoi qu'il en soit chaque zone de passage répond à un secteur canaliculaire, la naissance des plus fines structures biliaires pouvant se faire soit au niveau de la lame limitante, soit à l'intérieur du parenchyme.

IV - DYNAMIQUE TOPOGRAPHIQUE DES VOIES BILIAIRES INTRA-HEPATIQUES - EXTRA-LOBULAIRES

A - Suivant qu'elles sont accompagnées ou non des autres éléments de la triade portale, il semble bien que l'on puisse opposer deux types de structures biliaires. Aussi, entre les voies biliaires intralobulaires et les canaux biliaires satellites d'une branche de la veine porte jusqu'à la plus petite triade portale, il paraît indispensable d'individualiser un secteur biliaire jonctionnel dont l'importance nous paraît capitale.

Plusieurs faits le soulignent :

- si, au cours du développement embryologique du foie humain, l'origine hépatocytaire des structures biliaires les plus fines semblent avoir rallié les

suffrages : l'histogénèse des canaux portaux reste discutée. Certains auteurs, après LEWIS (1912) HAMMAR (1926) HOSTMANN (1939) admettent l'hypothèse d'une double histogénèse, à partir des deux ébauches endodermiques du diverticule primordial.

D'autre part cette dualité embryologique semble bien appuyée par l'étude des dysgénèses hépatobiliaires, surtout de certaines agénésies congénitales intra-hépatiques, portant sur les voies biliaires portales ou intralobulaires, épargnant les plus fines structures; celles-ci correspondraient au secteur biliaire jonctionnel dont la génèse embryonnaire se ferait à partir des hépatocytes : les observations de MINARD sur les embryons jumeaux, montrant un gros canal biliaire se ramifier au contact d'un massif hépatocellulaire, et s'étaler en formant une plaque à la surface de ce massif, concordent bien avec les données précédentes.

Enfin, dans l'ensemble des situations pathologiques, il semble bien qu'à ces deux secteurs, correspondent des modalités réactionnelles différentes.

B - Ce sont les données topographiques qui permettent de les distinguer.

La dynamique topographique des canaux biliaires a été précisée par les techniques de reconstruction graphique (BUYSENS 1959, CAROLI et Coll. 1964).

1 - Les canaux biliaires des petits espaces portes, accompagnés d'une veinule porte terminale, ont une action arrondie ou ovale de 25 à 35 μ , une lumière qui s'agrandit plus vite que les dimensions du canal sans dépasser le tiers du diamètre moyen. Son trajet n'est pas toujours au centre d'espaces portes, il peut longer la lame lésitante sur 50 à 200 μ , se trouvant alors passagèrement en situation périportale.

2 - Ils reçoivent les fines branches initiales qui font l'articulation avec les hépatocytes; leur diamètre est de 15 à 25 μ , leur lumière virtuelle en microscopie optique, leur trajet est tortueux à la périphérie de l'espace porte, décrivant parfois des arcades accompagnant et contournant le canal portal.

Ils s'abouchent suivent un espacement de 25 à 30 μ , par un orifice réduit de 10 μ environ; ils se disposent souvent en bouquet, à la naissance du canal portal.

RAPPAPORT (1956) décrit des anastomoses et ELIAS (1953) de nombreuses boucles anastomotiques entre les canaux intermédiaires d'un même espace porte.

Sur ces reconstructions BUYSENS (1959) ne retrouve que d'exceptionnelles arcades anastomotiques pouvant par ailleurs relier les canaux des deux espaces portes voisins, sous forme d'arcades à grand rayon, sans rapport avec les boucles d'ELIAS.

Il semble ainsi que les plus fines structures de l'arbre biliaire sont des structures terminales

3 - La naissance des plus fines branches initiales se fait de deux façons :

- les plus courtes naissent directement de canalicule de la lame limitante, suivant un angle variable perpendiculaire ou plus ou moins fermé (ductules périlobulaires de POPPER).

- d'autres naissent en plein parenchyme; lors de ce trajet intraparenchymateux, ils sont accompagnés d'une artériole et d'une fine gaine conjonctive; ce fait se retrouve dans les descriptions de CLARA (1930); POPPER (1957) en fait des ductules intralobulaires; plus récemment BUYSENS (1959) CAROLI (1964) insistent sur ce segment intraparenchymateux.

4 - Les plus gros canaux intrahépatiques ont une section ovale, un diamètre de 50 à 200 μ ; un épithélium cylindrique haut.

- Les canaux biliaires des grands espaces portes correspondent aux branches de troisième ordre : ils se jettent souvent à angle droit dans les canaux segmentaires (branches de deuxième ordre) qui, eux-mêmes, se jettent isolément ou par l'intermédiaire de canaux sectoriels, dans les canaux hépatiques droit et gauche (branches de premier ordre).

Il n'y a pas d'anastomose fonctionnelle entre le lobe droit et le lobe gauche. Les voies biliaires du lobe coudé se drainent à la fois dans les canaux biliaires droit et gauche, mais ne constituent pas une voie de communication efficace; souvent existent des anastomoses sous-capsulaires, en fait peu fonctionnelles.

Nous insisterons enfin sur la présence fréquente de canaux vestigiaux, ramifications biliaires sous-capsulaires, en connection avec les voies biliaires profondes, leur distension fait partie de la séméiologie laparoscopique des cholestases extra-hépatiques: ils constituent par ailleurs un danger classique de la ponction biopsie hépatique.

V - NOMENCLATURE

On peut ainsi distinguer trois secteurs successifs au lit biliaire intra-hépatique :

A - Le secteur intra-trabéculaire ou intra-lobulaire ou intra-parenchymateux ne possède pas de paroi propre : ses structures anastomotiques sont ménagées entre les membranes cytoplasmiques des hépatocytes adjacents d'un même trabécule hépatique.

Le terme de CANALICULE domine dans les traités d'histologie classique (POLICARD, CHEVREMONT, DUBREUIL et BAUDRIMONT que dans l'essentiel de la littérature étrangère (HAM, BLOOM, POPPER, STEINER, BUYSENS). CAPILLAIRE se retrouve dans les traités de SCHIFT (1956) de S. SHERLOCH (1955); pour d'autres (La MANNA 1937) le terme "capillaire " est réservé à la zone jonctionnelle. CAPILLICULE largement employé en France a été introduite par CAROLI et Coll. Ce même auteur depuis 1964 semble s'être rallié au terme de CANALICULE.

B - Le secteur biliaire satellite de l'arbre veineux portal jusqu'aux plus fines triades portales, comporte les canaux hépatiques droit et gauche, les canaux segmentaires, les canaux portaux. Ceux-ci pour leurs plus fines branches ont souvent été dénommés canaux interlobulaires; nous leur préférons le terme de "canaux portaux" proposé par BUYSENS (1959) pour mettre l'accent sur leur caractère topographique fondamental.

C - Le troisième secteur fait la jonction entre le secteur trabéculaire et le secteur portal.

C'est à ce niveau que la confusion s'installe. Les termes proposés sont nombreux; les mêmes termes sont utilisés pour désigner des structures différentes, enfin les critères proposés sont trop divers.

Parmi ces critères certains sont topographiques, d'autres sont qualitatifs ;

1°) Les critères topographiques

Le lobule de KIERMAN domine encore le langage anatomo-pathologique; la plupart oppose les canaux intralobulaires, périlobulaires, interlobulaires. On sait depuis les travaux de RAPPAPORT que cette unité ne paraît pas correspondre chez l'homme à la réalité hystophysiologique; enfin ce repère topographique perd tout fondement dans un foie cirrhotique. PFUHL (1928) distingue, canaux septaux et canaux intralobulaires or il n'y a ni septa ni lobule dans un foie humain normal.

Plus intéressante apparaît la nomenclature proposée par BUYSENS (1959) cet auteur oppose nettement le canal terminal et le canal portal; cependant le canal terminal répondant à une structure biliaire non satellite des rameaux de la veine porte, ce terme expose à une confusion avec les canaux biliaires satellites des branches terminales de la veine porte.

Le seul critère topographique valable reste la présence ou l'absence, aux côtés de la structure biliaire considérée, d'un rameau de la veine porte :

- sa présence définit le canal portal
- son absence définit le canal jonctionnel. Ce dernier a été baptisé de diverses façons.

2°) Les critères qualitatifs

Ils concernent la taille, le calibre, le trajet des structures biliaires ; la référence à ces faits est rendue indispensable par l'importance des remaniements topographiques aux cours des cirrhoses hépatiques : ils ne sont pas eux-mêmes au delà des critiques; la technique, et notamment la qualité de la fixation, peut influencer sur ces données.

Deux faits semblent pouvoir être retenus :

- le nombre des cellules bordantes, trois à dix cellules biliaires bordent les structures de ce secteur intermédiaire (POPPER; STEINER)

- le diamètre de leur section; les chiffres varient beaucoup dans les descriptions classiques.

PFUHL (1932) désigne comme canaux interlobulaires, les structures de plus de 50 μ ; cette distinction inclue sans aucun doute, un certain segment du canal interlobulaire, dans le "canal septal".

Seules les méthodes de reconstruction graphiques développées par BUYSENS (1962) reprises par d'autres auteurs (CAROLI et Coll., HANAI et Coll. tout récemment en 1967) ont permis de donner plus de précisions à ces chiffres.

On peut admettre que les plus petits canaux portaux ou interlobulaires ont un diamètre de 24 à 35 μ environ, une lumière de 2 à 8 μ , une section circulaire ou ovale; les canaux portaux de moyen et grand calibre ont une section ovale d'un diamètre moyen de 35 à 200 μ .

A l'opposé, les structures les plus fines appartenant au secteur intermédiaire, non accompagnées d'une veinule porte terminale, ont une section circulaire; un diamètre de 8 à 15 μ , une lumière punctiforme de 1 à 2 μ . HANAI et coll. trouvent 23 structures jonctionnelles de ce type, sur une longueur de 0,32 mm de canal portal.

Parmi les diverses nomenclatures proposées, il en est de deux ordres :

- certaines désignant sous un terme unique, la jonction hépatobiliaire proprement dite, et le segment biliaire initial qui lui fait suite : pièce intermédiaire (DAEMS), ZWISCHENSTÜCKE (CLARA) ductule (POPPER).

- D'autres distinguent nettement ces deux éléments : pour le premier, le nom de HERING domine la nomenclature, on rencontre les termes de canal de HERING duct of HERING, Heringsche passagen.

"Ampulla" proposé par EPPINGER ne semble pas correspondre à une réalité morphologique. "Préductule" introduite par STEINER doit être réservée à l'écartement focale des membranes cytoplasmiques des deux cellules biliaires. Pour beaucoup, il s'agit de fentes de communication secondaires. Pour le segment initial des voies

biliaires qui lui fait suite, le terme de "ductule" domine les publications de langue anglaise (POPPER et SCHAFFNER, STEINER et CARRUTHERS, GRISHAM et HARTROFF).

En France, CAROLI, depuis 1964, a adopté ce terme. Le terme de cholangiolo est parfois utilisé pour ce segment, mais sa définition est imprécise.

Récemment STEINER, PHILIPS et A.M. JEZEQUEL (Progress in liver diseases 1966) proposent la nomenclature suivante : canaliculi, canal of HERING, préductule, ductule, duct.

Cette nomenclature est actuellement adoptée par la plupart des pays. Bien que la transposition en langue française soit rendue difficile, du fait de l'existence d'un terme unique. CANAL, pour traduire CANAL et DUCT, un certain nombre de raisons nous ont fait adopter cette dernière :

- Le caractère inévitablement incomplet et fragmentaire d'une nomenclature purement topographique;
- le souci d'éviter les confusions et de tendre vers une nomenclature internationale qui parait souhaitable
- le fait que Ductule ait une étymologie latine
- enfin la nécessité de distinguer nettement les deux segments fondamentaux des voies biliaires extraparenchymateuses.

Ainsi, en attendant une nomenclature meilleure et universellement admise, nous adopterons dans ce travail les termes de :

- CANALICULE pour désigner les voies biliaires intra-trabéculaires sans paroi propre,
- CANAL de HERING pour désigner la zone de passage caractérisée par la présence autour d'une même lumière, des deux types cellulaires.
- DUCTULE, pour désigner une rosace de trois à dix cellules biliaires cubiques groupées autour d'une lumière de 1 à 2 μ , entourée d'une membrane basale, non accompagnée d'une veinule porte terminale.

- CANAL PORTAL, les canaux biliaires accompagnés des autres éléments de la triade portale.

Ainsi peut-on distinguer 3 secteurs fondamentaux :

- canaliculaire
 - ductulaire
 - portal.
-

RAPPORT DES DIVERS SEGMENTS DE VOIES BILIAIRES

INTRA-HEPATIQUES NORMALES AVEC LES VAISSEAUX

La microcirculation intra-hépatique comporte trois compartiments fondamentalement différents dans leur physiologie, leur réaction pathologique (BRAUER 1963):

- Le lit sinusoidal, continue, intriqué avec les lames hépatocytaires anastomosées.
- Le lit capillaire portal, constitué par le plexus péri-biliaire, accompagnant les replis de la capsule de glisson.
- Le compartiment veineux sus hépatique.

Les deux premiers nous intéressent seuls ici; leur distinction se calque sur les deux secteurs fondamentaux du lit biliaire intra-hépatique; nous envisagerons donc les rapports du canalicule avec le lit sinusoidal, puis les rapports du canal biliaire avec les plexus peribiliaires.

1°) Le lit sinusoidal est considérable, correspondant à 90 % de la masse hépatique, bordé par un endothélium vasculaire extrêmement ténu adossé plus ou moins étroitement aux cellules parenchymateuses, perfusé sous faible pression, se drainant sous une pression normale dans les veines sus-hépatiques. La présence de fentes de communication lui confère une très grande perméabilité.

La situation intra-lamellaire des canalicules et la position interlamellaire des sinusoides font que ces éléments ne viennent jamais au contact l'un de l'autre; l'hépatocyte a une double polarité sinusoidale et canaliculaire; deux faces de l'hépatocyte répondent aux sinusoides, elles en sont séparées par l'espace périssinusoïdal ou intervilleux de Disse, retrouvé chez l'embryon humain de 5 à 6 mois, non retrouvé dans d'autres espèces. Cet espace a trouvé son individualité avec la microscopie électronique; l'unanimité n'est pas faite quant à sa signification; certains

en font un espace lymphatique; la présence de trouées inter-cellulaires ménagées entre les cellules de l'endothélium sinusoidal tend à en faire un compartiment du lit sanguin intra hépatique ; cependant on peut concevoir que, suivant les circonstances histophysiologiques, ces fentes de communication puissent s'effacer, permettant aux liquides intercellulaires de circuler en sens inverse du courant sanguin vers les espaces portes. Cet espace est garni de quelques fibrilles réticuliniques, de chylomicrons, de microvillosités dont l'importance dépend du cycle sécrétoire de la cellule hépatique; enfin d'une substance "basement membrane-like" produit de sécrétion cellulaire ou dépôt de protéines plasmatiques (HAMPTON).

Cet espace périsinusoidal est prolongé par des récessus plus ou moins profonds qui s'insinuent entre deux hépatocytes.

Initialement Ch. ROUILLER (1956) puis COSSEL ont défendu l'existence de fentes de communication entre canalicules et sinusoides semblant ainsi donner une base ultra structurale à la théorie dite de filtration-réabsorption de PAVEL (1948) concernant la biligénèse. DISSE, EDLUND et HANSON (1953) affirment de leur côté que ces communications existent mais évoquent l'interposition d'une membrane à perméabilité sélective.

ASHWORTH et SANDERS (1960) décrivent, non pas une communication à plein canal mais un espace intercellulaire de 100 Å diamètre, permettant la formation d'un ultra-filtrat sans protéine; ces auteurs établissent une comparaison avec ce qui se passe au niveau du filtre glomérulaire.

En fait les travaux de NOVIKOFF, STEINER et CARRUTHERS, A.M. JEZEQUEL ont nettement infirmé ces premières descriptions : ROUILLER lui-même est revenu sur ces affirmations.

L'existence de barres terminales, de desmosomes, de l'ectoplasme dense péri-canaliculaire (BIAVA) assurent une cohésion sans faille à l'arbre intra-trabéculaire sa disposition fait que chaque canalicule reste séparé du sinusoides par la largeur d'une demi-cellule.

2°) Le canal biliaire se trouve dans le tissu conjonctif de l'espace porte contenant par ailleurs artère hépatique, veine porte, et le plexus artériel, lymphatique et veineux péribiliaire.

La présence d'une veinule porte terminale permet de distinguer canal portal et ductule; là où le petit canal portal se résout en branche ductulaire, la veinule peut poursuivre son trajet sur 50 à 100 μ .

Les rameaux de l'artère hépatique entourent la veine porte dans un filet à larges mailles; il naît de ces derniers trois sortes d'artérioles et de capillaires artériels :

- l'une d'entre elles irrigue les vasa vasorum de la veine
- un deuxième groupe, court le long de la lame limitante d'ELIAS et donne naissance à des collatérales qui se jettent dans les sinusoides à différents étages.
- l'essentiel des branches terminales donnent naissance à des plexus capillaires entourant les canaux biliaires; les ductules sont engainés par un plexus unique très riche, situé contre la membrane basale; les canaux portaux ont deux réseaux anastomosés entre eux, l'un juxta épithélial, l'autre sous-muqueux. Le rôle de ce plexus anastomotique péribiliaire apparaît fondamental dans l'excrétion de la bile, de la BSP, dans la lutte contre l'ischémie.

Chez les vertébrés inférieurs et le chien la ligature de l'artère hépatique a peu d'effet.

Chez les vertébrés supérieurs on constate rapidement une nécrose des canaux biliaires, une souffrance hépatocytaire due à l'anoxie. Les plexus se drainent dans le sang portal.

Ils constituent un lit microcirculatoire perfusé sous une pression égale à la pression systémique, se drainant sous faible pression comme au niveau des autres tissus de l'économie; contrairement au lit sinusoidal cette masse sanguine perfusée sous pression artérielle rencontre la résistance du tissu conjonctif portal; son hémodynamique indépendante de celle du lit portal, ne dépend pas comme le dernier des facteurs préhépatiques (lit splanchnique essentiellement) mais se trouve sous la dépendance de systèmes vaso-moteurs intra-hépatiques. Le lit capillaire s'oppose encore au lit sinusoidal par son étonnante plasticité, ses possibilités de contourner les obstacles et de restaurer le flux sanguin artériel antérieur. Nous verrons ultérieurement le rôle du balancement entre les volumes respectifs des deux lits vasculaires au cours des différentes situations pathologiques.

On connaît mal la disposition exacte des lymphatique portaux, prenant naissance au niveau des espaces intercellulaires, du conjonctif périportal. Les rapports de l'épithélium biliaire et des plexus lymphatiques sont certainement très étroits.

Ainsi il semble bien exister des rapports morphologiques entre les canaux biliaires, intra-hépatiques et surtout le secteur ductulaire, et les plexus capillaires sanguins et lymphatiques périductulaires.

Ce carrefour semble être le siège d'intenses échanges bile-sang-lymphe.

Sans entrer dans le détails des faits histophysiologiques, ces rapports topographiques étroits, la présence de microvillosités, l'activité enzymatique de ces cellules, ne peuvent être que la base morphologique de phénomènes d'échange dont l'importance dans la biligénèse et les différents faits pathologiques est encore mal comprise.

MORPHOLOGIE DES VOIES BILIAIRES INTRA-HEPATIQUES DANS LES
CIRRHOSES COMMUNES - CONNAISSANCES ACQUISES -

Noël FIESSINGER écrivait dans sa thèse, en 1908, "les cirrhoses constituent un des sujets les plus approfondis, les plus fouillés de la pathologie humaine". Depuis cette date, un nombre considérable de travaux y ont été consacrés. Cependant, les modifications de l'arbre biliaire intra-hépatique, au cours du remaniement cirrhotique du foie n'ont fait l'objet, le plus souvent, que de descriptions fragmentaires. La présence de nombreuses structures tubulaires dans ces foies pathologiques a frappé les auteurs, dès les premières études morphologiques. Elle a donné lieu à des interprétations morphogénétiques diverses, mais, les études d'ensemble, faisant appel à des techniques appropriées, sont rares.

Dans un premier temps de survol rapide et nécessairement incomplet de diverses opinions émises à partir des techniques d'observation microscopique simple, aidée parfois de l'examen de coupes sériées, nous permettra de poser les problèmes.

Dans un second temps, nous envisagerons les apports respectifs des différentes techniques actuelles. Mais il importe, préalablement, de préciser deux points.

D'une part, la multiplicité des termes utilisés reflètent directement les tâtonnements de l'interprétation histogénétique. Pour ne pas préjuger des résultats de la présente étude, nous garderons le terme de "structures tubulaires"; en effet, le terme de "néocanalicule", largement répandu ne saurait être conservé sans prêter à confusion; enfin, il ne paraît pas souhaitable de donner les mêmes noms aux structures pathologiques et aux canaux biliaires normaux.

D'autre part, si les travaux embryologiques modernes, le développement considérable de l'expérimentation animale, la meilleure connaissance des affections dysgénétiques ont permis de mieux comprendre le comportement pathologique des voies biliaires intra-hépatiques, souvent, ces différentes données ont été confondues.

Nous n'envisagerons, dans la présente revue, que les travaux concernant la cirrhose commune et l'hépatite chez l'homme. Nous rappellerons ultérieurement à titre comparatif, les données apportées par la pathologie expérimentale et l'étude de la régénération hépatique.

1 - Dès 1875, deux auteurs classiques vont poser le problème

CORNIL considère ces structures comme des ductules normaux, mis en évidence par la destruction des cellules parenchymateuses.

CHARCOT et RANVIER invoquent, pour leur part, le bourgeonnement des canaux biliaires préexistants, sous l'influence de l'inflammation chronique. L'année suivante, en 1876, après leurs travaux sur la ligature du cholédoque, CHARCOT et GOMBAULT ayant observé des faits de passage entre les travées hépatiques et les canalicules néoformés, concluent que ces structures proviennent d'une transformation des cellules hépatiques, et, réfutent l'origine par bourgeonnement des canaux biliaires. Ils se rangent ainsi à l'opinion émise peu de temps auparavant par KIENER et KELSH. Cette théorie domina les descriptions classiques ultérieures.

La première analyse topographique est due à ACKERMANN (1880); cet auteur a injecté du bleu Berlin, mélangé à la gomme, ou la glycérine, dans l'arbre biliaire des foies cirrhotiques et a pratiqué des coupés séries sur ce matériel ; ses constatations sont de deux ordres :

- d'une part, s'appuyant sur l'absence complète d'analogie entre les deux types cellulaires, il refuse aux néocanalicules, une origine hépatocytaire.

- d'autre part, les injections montrent un nombre de canaux plus grand que ne laissait supposer le matériel non injecté; on les retrouve surtout dans la sclérose, mais aussi au centre des lobules. Les canaux sont parfois rectilignes, présentent ailleurs des formations en spirale, en pelote, des coudures brusques; mais la

diminution du calibre est régulière et il n'y a ni dilatation sacculaire, ni formations diverticulaires, ni anastomoses. Enfin, l'auteur ne voit pas de faits de passage entre les canaux néoformés et les travées hépatiques.

Ainsi, ACKERMANN apporte les premiers arguments topographiques et conclue à une prolifération des canaux biliaires.

Au cours des décades suivantes, l'origine biliaire ou hépatocytaire de ces structures tubulaires, sera tour à tour supputée. Aucun argument décisif ne ressort de ces descriptions.

MARCHAND (1895) réfute la prolifération biliaire

MEDER, la même année, se range à l'opinion de MARCHAND, mais tire argument de la présence de mitoses pour rejeter l'origine purement dégénérative.

RIBBERT, cité par HESS (1914) refuse l'hypothèse d'une prolifération des canaux biliaires.

RIBADEAUX-DUMAS et LECENE (1904) après examen de cas d'hépatite et de documents expérimentaux après ligature du cholédoque chez le cobaye se rangent à l'opinion classique et admettent la transformation des lanes hépatocytaires; pour ces auteurs, les cellules hépatiques se fusionnent, les noyaux se rangent à la périphérie, puis le cytoplasme se segmente autour de ces noyaux, formant des tubes de cellules groupées autour d'une lumière.

GERAUDEL (1906), sous une autre forme, partage un avis semblable ; "les tubes hépatiques subissent la métamorphose biliaire régressive"; mais il admet : "les tubes hépatiques métamorphiques ressemblent beaucoup aux tubes biliaires proprement dits".

A l'opposé, STROEBE (1897), BARBACCI (1901), MAC CALLUM (1904) admettent l'hypothèse d'une prolifération biliaire, avec possibilité de formation de cellules ayant les caractéristiques des cellules hépatiques; la plupart hésitent à franchir le pas nécessaire pour retenir la possibilité d'une régénération des cellules hépatiques à partir de cellules épithéliales biliaires.

MILNE (1911) étudie un cas d'hépatite à l'aide de coupes sériées; celles-ci furent photographiées et superposées, première tentative, à notre connaissance, de reconstruction dans le plan des coupes. A la lecture, on ne voit pas clairement si les néocanaux ou "ducts" correspondent aux canalicules ou aux segments terminaux des voies biliaires intrahépatiques. Pour cet auteur, la complexité et l'efficacité apparentes des jonctions avec les travées hépatiques, d'une part, avec les canaux biliaires d'autre part, sont telles que l'on doit admettre qu'elles représentent des structures biliaires préexistantes. Il reprend ainsi à son compte l'opinion de CORNILL lui apportant des arguments topographiques intéressants.

En 1913, HESS apporte une pièce importante au dossier de la prolifération biliaire. Il dit avoir étudié le problème dans trois cas d'hépatite à l'aide de coupes sériées et de reconstructions graphiques dont il ne donne aucun détail technique. Cet auteur souscrit à l'opinion de MACCALLUM; il décrit la formation de bourgeons aveugles qui poussent vers le centre des lobules, se ramifient, présentent des épaississements terminaux en massue où l'on note souvent la présence de cellules rappelant la cellule hépatique. La communication de ces structures néoformées avec les canaux biliaires préexistants est affirmée par les techniques d'injection. Par ailleurs, HESS admet que la cellule hépatique et la cellule biliaire ont d'égales possibilités de régénération.

MUIR, en 1908, dans trois cas analogues, décrit la formation de structures tubulaires à partir de lames hépatiques.

HERXHEIMER et son école (1908 à 1923) ont publié une série de travaux importants consacrés à l'hépatite et à la cirrhose.

Ils ont montré les premiers que ces structures tubulaires recouvraient des faits morphologiques très différents. Il décrit :

- d'une part, des colonnes cellulaires à deux ou trois rangées, avec ou sans lumière, bordées de cellules à cytoplasme foncé, granuleux, contenant des lipides, des pigments, doublant des nodules atrophiques, inactifs, peu nombreuses autour des nodules hypertrophiques. L'examen de coupes sériées montre l'existence de jonction avec les hépatocytes HERXHEIMER en fait des structures régressives.

- D'autre part, il admet la réalité d'une prolifération des canaux biliaires; elle se ferait par émissions de bourgeons creux, bordés de cellules à cytoplasme plus clair, ne contenant ni grasse ni pigments. HERXHEIMER admet donc clairement une dualité histogénétique; il insiste enfin sur le fait qu'il est parfois très difficile, sur une coupe transversale, de distinguer les deux types de structures tubulaires; il a pu montrer que seuls les canaux biliaires proliférés, possédaient une membrane basale. Dans une étude de transplants de foie, dans le tissu sous-cutané du lapin, l'auteur a souligné l'évolution séparée des éléments hépatiques et biliaires, sans qu'ils établissent de nouvelles jonctions.

VON MEYENBURG (1918) décrit, dans la cirrhose une double prolifération à partir des canaux biliaires et des hépatocytes; il voit des bourgeons provenir des travées hépatiques et déboucher, après un trajet sinueux, dans les canaux biliaires. Il souscrit donc à l'opinion de MAC CALLUM, de HESS attribuant à la cellule hépatique et à la cellule biliaire un même pouvoir de régénération.

HOLMER (1927) décrit dans sa thèse, une transition continue entre les travées hépatiques et les néocanaux; parfois, seule la rangée cellulaire extérieure, donc du côté du tissu conjonctif, prend l'aspect de cellule biliaire. HOLMER souscrit donc à la théorie classique; mais il fait de cette transformation hépatocytaire un effort de régénération et une reviviscence d'une organogénèse embryonnaire, pour laquelle nous avons vu le rôle privilégié du conjonctif portal (BLOOM). Pour HERXHEIMER et la plupart des auteurs français, cette opinion n'est pas retenue; pour eux, ces structures tubulaires sont l'expression d'un phénomène régressif.

En France, Noël FIESSINGER et G. ALBOT (1929) apportent leur contribution au démembrement de ces structures. Les auteurs insistent sur l'absence de caractères communs entre les cellules hépatiques et les éléments des néocanaux; ils ne notent aucune image de transformation; ils opposent la longueur et la sinuosité des néocanaux et la courte étendue des trabécules hépatiques. Enfin, ils isolent deux sortes de structures tubulaires :

- Les "canalicules de communication", assez larges, bordées de deux rangées de cellules cubiques, à cytoplasme dense et à noyau foncé, gardant des connections avec les hépatocytes; ce sont les fines branches terminales des voies biliaires;

rendues plus facilement visibles par la sclérose qui les souligne et les déploie.
N. FLESSINGER reprend ici la conception de CORNIL et de CHARCOT.

- Les "canalicules de néoformation" qui proviennent du bourgeonnement des canaux biliaires, bourgeons plasmodiaux d'abord, qui se creusent d'une lumière, se cloisonnent en cellules à cytoplasme clair, peu granuleux. On les trouve en abondance dans un tissu conjonctif jeune, à l'état de prolifération et de néoformation. Ces "canalicules" ne communiquent pas avec les travées hépatiques. Selon ses propres termes, "nous pensons que l'arbre biliaire, par suite d'une hyperplasie secondaire, présente un véritable bourgeonnement biliaire", les formations sont retrouvées chez l'animal après ligature du cholédoque (N. FLESSINGER et Mlle ROUDOWSKA).

Cette opinion est adoptée par W. HUECK et par H. EPPINGER qui enregistrent le même phénomène dans les cirrhoses expérimentales par le Formiate d'Allyle.

SCHOPER (1947) nie la formation de néocanaux biliaires dans l'hépatite.

LUCKE (1944) admet, dans une étude sur les lésions de l'atrophie jaune aigue du foie, l'existence d'une part d'hépatocytes en voie de régénération, d'autre part, de petitx canaux biliaires proliférés.

LUCKE et MALLORY (1946) reprennent ces descriptions et voient dans cette hyperplasie biliaire, une tentative de régénération dunparenchyme hépatique.

MOSCHOWITZ (1948) par l'étude dynamique sur les coupes sériées de différents stades du processus cirrhogène, décrit trois types de "canalicules biliaires" :

- le premier apparait dans les stades les plus précoces; ce sont les lames d'hépatocytes isolées dans la sclérose, sans rapport avec les voies biliaires MOSCHOWITZ après BRIEGER et GERHARDT évoque le rôle des facteurs mécaniques jouant au point de contact, entre le parenchyme hépatique et le mur résistant du conjonctif portal; ce même phénomène pourrait jouer au contact des néoformations expansives intrahépatiques. Ce serait, pour cet auteur, un processus de régression embryonnaire.

- Le second type est fait de structures biliaires, parfois très longues, pénétrant le parenchyme, soulignées par une membrane basale et une gaine conjonctivo-vasculaire, souvent en connection avec l'arbre biliaire.

L'auteur ne tranche pas quant à son origine proliférative ou non.

- Le troisième type comporte des structures biliaires plus larges, possédant une lumière, au moins sur une partie de leur trajet, en rapport avec les canaux biliaires préformés dans l'espace porte dont ils sont une prolifération. Ils sont injectés constamment par la technique employée par ACKERMANN. Leur fréquence est grande dans les cirrhoses biliaires (MAC MAHON et LAWRENCE).

MOSCHOWITZ note enfin qu'aucun fait ne permet d'évoquer la transformation de ces cellules en cellules hépatiques.

SAPHIR admet l'existence d'une prolifération de petits canaux biliaires, mais insiste sur son abondance dans les cirrhoses post-nécrotiques, post-hépatitiques ou cholestatiques.

NEZELOFF (1955) appuie l'hypothèse de la transformation des hépatocytes en structures tubulaires; pour cet auteur, si la possibilité d'une dédifférenciation anatomique peut être valablement retenue au cours des cirrhoses atrophiques, la nature néoformée et l'origine régénérative apparaissent comme les plus vraisemblables au cours des hépatites et de certaines cirrhoses.

POPPER et ELIAS (1955) insistent sur les différences cytologiques entre la cellule ductulaire et les éléments des structures tubulaires. Le protoplasme de ces derniers est basophile, contient parfois du glycogène, des lipides, des pigments biliaires, une membrane cuticulaire au pôle apical; comme HERXHEIMER, ROSSLE, l'auteur en tire argument pour soutenir l'origine hépatocytaire des structures tubulaires.

Les reconstructions effectuées par ELIAS, montrent que certains néocanaux forment des tubes, que d'autres ressemblent à des lames à deux rangées de cellules formant un lacis. Ces auteurs considèrent que les structures tubulaires dérivent des hépatocytes. Leurs données topographiques restent fragmentaires et ne précisent pas les connexions de ces néocanaux avec les canaux biliaires.

POPPER et SZANTO en 1956 soutiennent la même opinion.

GALL, en 1960, dans une revue générale sur les cirrhose, s'interroge sur la signification des structures épithéliales observées dans les septa fibreux, pour cet auteur, la prolifération ductulaire reste l'apanage de la cirrhose biliaire.

Telles sont les différentes opinions exprimées :

- Certains auteurs, surtout de langue allemande, ont soutenu l'hypothèse d'une hyperplasie biliaire; ils situent en général ce fait dans le cadre et en fonction de la régénération du parenchyme hépatique.

- La plupart voient dans la transformation des travées hépatocytaires, la source essentielle des structures épithéliales intrascléreuses, observées dans les cirrhoses.

La majorité des auteurs les décrivent comme le résultat d'un processus de dédifférenciation anatomique et fonctionnelle, certains enfin, comme la reviviscence d'une organogénèse embryonnaire.

De l'ensemble de ces descriptions, on retire quelques enseignements :

- Les tentatives faites pour individualiser une cellule intermédiaire en microscopie optique, aboutissent à des résultats discordants; l'étude analytique des critères cytologiques sur une coupe donnée ou sur des coupes sériées, permet d'assimiler certaines cellules à des hépatocytes transformés, d'autres, à des canaux biliaires proliférés. Ce sont :

- En faveur de l'origine hépatocytaire, la présence de griasses, de glycogène, de lipofuschine (HERXHEIMER, HOSSLE, POPPER).

- En faveur de l'origine épithéliale biliaire, la présence d'une membrane basale rendue visible à l'aide d'imprégnation argentique (HERXHEIMER, KIMBALL, POPPER).

- La plupart des auteurs notent l'existence de connections des structures tubulaires avec, soit des lamelles hépatiques, soit l'arbre biliaire, suivant leur opinion, ils en tirent argument en faveur de l'une ou l'autre thèse. Mais il existe peu d'études topographiques approfondies; citons les injections de masses colorées d'ACKERHANN, les tentatives de HESS, MILNE, ELIAS qui ont posé les premiers jalons dans l'application des techniques de reconstruction graphique, à l'étude des petits canaux biliaires.

II - Le débat semble se centrer autour de deux axes principaux ;

- L'existence ou l'absence d'une cellule morphologiquement intermédiaire entre la cellule hépatique et la cellule biliaire.

- Le type et la topographie des connections entre les structures tubulaires observées, les travées hépatiques et les canaux biliaires.

- C'est à ces deux questions que vont tenter de répondre la microscopie électronique et l'histochimie d'une part, les techniques de reconstructions graphiques d'autre part.

A - LES DONNEES DE LA MICROSCOPIE ELECTRONIQUE

Celle-ci, nous l'avons vu, apporte une carte d'identité sans équivoque à la cellule hépatique et à la cellule biliaire. Il n'y a pas, chez l'homme normal, de forme ultrastructurale de transition.

Après GRISHAM et HARTROFT (1961) en expérimentation animale, SHAFFNER et POPPER (1961) apportent une étude comparative des structures tubulaires observées en expérimentation et en pathologie humaine. Ces données les amènent à revenir sur leurs premières hypothèses histogénétiques exposées ci-dessus.

Tout d'abord, sur le plan ultrastructural, la taille des mitochondries, la pauvreté du réticulum endoplasmique, la présence d'une membrane basale, permettent, malgré une certaine variabilité des éléments cellulaires, au sein d'une même structure tubulaire, d'affirmer leur nature épithéliale biliaire. Les auteurs notent quelques particularités de cette cellule biliaire proliférée : son noyau est plus irrégulier le nucléole parfois visible, le cytoplasme plus abondant, plus riche en mitochondries; contenant souvent des granules opaques ou vacuolisées, de nature lipidique, lipofuchinique ou ferritinique; les microvillosités sont modifiées parfois oedémateuses, claires (bleb formation); la membrane basale, toujours présente, signe leur nature biliaire. Enfin, le nombre des cellules bordant une lumière est variable, souvent plus grand que dans un ductule normal.

Les rapports entre les cellules épithéliales et les fentes vasculaires et lymphatiques périductulaires sont différents suivant les circonstances :

Dans les hépatites, comme dans les intoxications expérimentales, de courte durée (ARAMITE; ETHIONINE) les ductules proliférées paraissent plus larges, avec une lumière nette; la membrane est normale, peu épaisse, au contact de plexus périductulaires. Dans ces cirrhoses post-nécrotiques comme dans les intoxications de longue durée, la lumière est étroite, les éléments plus petits; la membrane basale épaissie **tourmentée**, accolée à de nombreuses fibres collagènes, présentent une périodicité typique de 640 A. Les espaces sanguins et lymphatiques périductulaires sont à distance des éléments épithéliaux.

Ces données amènent à voir dans la prolifération des ductules préexistants, le facteur exclusif de ce qu'ils dénomment "ductular cell reaction", lésion élémentaire retrouvée au cours des cirrhoses, surtout les cirrhoses post-hépatiques et post-nécrotiques. Cette lésion comporte une prolifération ductulaire et une infiltration de cellules inflammatoires.

Nous verrons ultérieurement comment avec l'aide des résultats expérimentaux, on peut tenter d'approcher la signification histogénétique et fonctionnelle d'une telle lésion.

La même année (1961) H. POPPER insiste sur la présence autour des ductules proliférées d'une substance P.A.S. positive; puis d'une fibrillogénèse collagène et réticulinique de disposition concentrique; la prolifération ductulaire semble jouer un rôle fondamental peut être surtout mécanique dans le développement de cette fibrose périductulaire, une des trois modalités fondamentales de la fibrose hépatique; les deux autres sont la fibrose périhépatocytaire, la fibrose portale.

Ainsi, avec la microscopie électronique, la notion de prolifération ductulaire prend consistance.

En France, ALBOT et A.M. JEZEQUEL se rangent à cette opinion; pour ces auteurs comme pour GRISHAM et HARTROFT (1961) STEINER et CARRUTHERS (1961) en pathologie expérimentale, l'ultrastructure des cellules des néocanaux intrascléreux, signe leur nature épithéliale biliaire.

En 1965, STEINER, JEZEQUEL, PHILLIPS, dans une revue générale de séméiologie ultra structurale, en pathologie hépatique, mettent la prolifération ductulaire au

premier plan des lésions élémentaires des cirrhoses humaines; cette prolifération se fait, soit sous forme organisée, de structures tubulaires présentant une lumière, soit sous forme inorganisée où les cellules épithéliales ordonnées en files, en rangées deviennent difficiles à reconnaître au sein d'un infiltrat inflammatoire dense.

Cependant, récemment (1966) PHILIPPS et STEINER apportent, sur le plan de l'ultrastructure, des éléments nouveaux. Ils décrivent, à la périphérie, des nodules cirrhotiques, une organisation, un arrangement tubuliforme de travées hépatocytaires multicellulaires qui caractérisent la régénération nodulaire. Comme le foie embryonnaire des mammifères, ces tubules sont faits d'une rangée de 5 à 6 cellules disposées autour d'une lumière souvent virtuelle ou punctiforme. Cette image répond au "Zell ballen" des auteurs allemands.

PHILIPPS et STEINER, les premiers en microscopie électronique, décrivent au cours des cirrhoses post-nécrotiques chez l'homme, une cellule intermédiaire qu'ils baptisent "hépatocyte biliaire".

A l'analyse, les organelles intra-cytoplasmiques sont celles de l'hépatocyte.

Cependant, les auteurs notent que le nombre des cellules hépatiques bordant un canalicule : les organelles se disposent suivant une polarité exclusivement biliaire, du fait de la perte d'un pôle sinusoidal fonctionnel; enfin, et surtout, ces structures possèdent une membrane basale jamais retrouvée au contact d'un hépatocyte. Les faits en font, pour ces auteurs, d'authentiques structures cellulaires intermédiaires intercalées entre les hépatocytes et les canaux de Hering persistants. Ils ne donnent cependant aucune preuve topographique de la continuité de ces éléments avec les canaux biliaires préexistants.

La séquence histogénétique suivante est proposée au cours des cirrhoses post-hépatitiques actives, le développement d'un tissu conjonctif jeune dans le parenchyme hépatique, emprunte les voies de moindre résistance des espaces de Disse. Il y a alors soit "capillarisation" des sinusoides, marquée par le développement d'une membrane basale (POPPER 1963); soit, remplacement des sinusoides par une néogénèse vasculaire; la disparition des microvillosités du pôle vasculaire de l'hépatocyte témoigne des la réduction des échanges transmembranaires, parallèlement les lames hépatocytaires

deviennent pluricellulaires. On assiste alors à un réarrangement structurae et ultrastructural, parallèle au bouleversement fonctionnel.

Les facteurs invoqués sont au nombre de deux, la présence d'un tissu de granulation en intense prolifération, la plus grande adaptabilité des cellules hépatiques dans un nodule cirrhotique. En effet le contact d'un conjonctif adulte ne suffit pas à la formation d'une membrane basale; les hépatocytes péri-portaux n'en possèdent pas.

B - LES ETUDES HISTOCHIMIQUES ET HISTO-ENZYMOLOGIQUES

consacrent, nous l'avons vu, l'opposition tranchée entre la cellule hépatique et la cellule biliaire. Si l'on écarte les travaux expérimentaux, peu d'études d'ensemble ont été consacrées aux structures tubulaires des cirrhoses humaines.

MELNICK (1955) utilise la coloration mitochondriale de MALLORY et BENSLEY pour retrouver une filiation progressive entre la cellule hépatique et la cellule néoductulaire. D'autre part, l'absence de vitrée P.A.S. positive oppose nettement le canal interlobulaire et la structure tubulaire pathologique.

NEZELOFF (1955) insiste dans son étude sur la régénération hépatique dans les hépatites parenchymateuses diffuses, sur la basophilie, la richesse en ribonucléine, en mitochondries, en glycogène, le rapport nucléoplasmatique élevé de petites cellules, volontiers disposées en couronne périportale; témoin de la poussée régénérative souvent très précoce. Des déviations peuvent entraver le processus normal de régénération et amorcer le processus cirrhotique. Cette poussée régénérative déviée, anormale est invoquée par cet auteur, à l'origine de l'histogénèse des structures tubulaires dans l'hépatite et certaines cirrhoses.

WACHTEIN (1959) dans une étude histochimique, d'ensemble de la cellule hépatique normale et pathologique, insiste sur la désorganisation des différentes activités histoenzymatiques dans le nodule cirrhotique où l'on ne retrouve pas la disposition zonale habituelle; il y a d'autre part, une baisse importante des activités canaliculaires en adénosine triphosphatases et en phosphatase acide.

ROSEMHOLTZ (1960) souligne la différence des activités en aminopeptidase des petits canaux biliaires et des canalicules : l'auteur utilise cette technique pour

différencier les travées hépatiques intrascléreuses et les ductules proliférées dans les cirrhoses communes. Ces derniers montrent une intense activité qui confirme leur origine biliaire.

En 1960, dans une étude d'ensemble sur les structures P.A.S. positives non glycogéniques dans le foie normal et cirrhotique, POPPER et Coll. notent l'augmentation de telles structures dans les cirrhoses; pour ce qui nous concerne, ces auteurs soulignent l'existence dans les septa fibreux, d'une réaction fortement P.A.S. positive au niveau :

- des hépatocytes en nécrobiose
- des cellules d'origine sanguine, essentiellement mégacaryocytes et plasmocytes.
- des ductules normaux, soulignant la basale
- des ductules proliférés où on la retrouve dans la lumière, au niveau des thrombi biliaires et enfin, sous forme de granules intracytoplasmiques. Il peut s'agir ici, soit de lipides résistants aux solvants comme les lipofuschines, soit, plutôt de glucoprotéines; l'intensité de cette réaction dépasse la faible P.A.S. positivité de la bile normale.

Au cours de travaux ultérieurs de la même école, (PARONETTO, RUBIN, POPPER 1962 1964) sur le rôle des facteurs immunologiques dans l'entretien de certaines affections hépatiques chroniques, ces auteurs mettent l'accent sur :

- la nature glucoprotéique de ces granules P.A.S. positifs
- leur présence au niveau seulement, des structures ductulaires proliférées
- la morphologie particulière de ces éléments, les cellules sont plus grandes; le noyau vésiculaire, le cytoplasme plus basophile .
- l'intensité de la réaction périductilaire faite de fibroblastes, lymphocytes, plasmocytes.
- La présence conjointe, tant dans les cellules immunologiquement compétentes qu'au niveau des cellules néoductulaires, de gammaglobulines mises en évidence par les techniques d'immunofluorescence.
- la présence, enfin, d'anticorps anti-ductulaires dans le sérum de ces malades.

De tels faits se rencontrent surtout dans les hépatites virales, les hépatites prolongées cirrhogènes et les cirrhoses post-nécrotiques plus fréquentes dans les pays anglo-saxons. Ils mettent l'accent sur l'existence de facteurs immunologiques mais, les auteurs, eux-mêmes, doutent de leur rôle pathogénique; il ne s'agit peut-être que de faits d'accompagnement.

Récemment WEGMANN, CAROLI (1965) font une étude histoenzymologique complète des ductules biliaires et des structures tubulaires au cours des cirrhoses humaines. Ils confirment l'existence d'une zone de transition très nette, entre les deux types cellulaires au niveau des canaux de Hering d'un foie normal. Par contre, ils décrivent au sein de la sclérose :

- des cellules ayant toutes les caractéristiques de cellules hépatiques et qui apparaissent comme des travées hépatiques dissociées par la sclérose.

- d'autre part, ayant l'aspect de cellules biliaires et formant des cordons plus ou moins irréguliers.

- surtout, au sein d'une même formation ductulaire, on retrouve, côte à côte, des cellules hépatiques, des cellules biliaires des cellules de transition; celles-ci présentent, soit une morphologie de cellule hépatique et des caractères histochimiques intermédiaires, soit, une morphologie de cellules biliaires et des caractères histochimiques de cellule hépatique. Souvent, la réduction de la taille et de l'équipement enzymatique vont de pair. La chute des activités enzymatiques concerne les enzymes cytoplasmiques, métochondriales et microsomiques.

Le matériel étudié par ces auteurs comporte 23 biopsies chirurgicales, avec en proportion comparable, des cirrhoses éthyliques, post-hépatitiques, obstructives biliaires primitives. Ils ne signalent aucune différence entre les différents cas étudiés. Enfin, s'ils affirment sans équivoque l'existence de cellules transitionnelles, souscrivant ainsi à la thèse de l'origine hépatocytaire des structures tubulaires, ils n'apportent aucune précision topographique concernant les connections de ces structures avec l'arbre biliaire.

C - LES TECHNIQUES A VISEE TOPOGRAPHIQUE sont au nombre de deux :

- les injections de masses colorées ou radio-opaques
- les reconstructions graphiques et tridimensionnelles.

MASUKO, RUBIN, POPPER apportent en 1964 une étude comparative des modifications des voies biliaires intrahépatiques dans les cirrhoses humaines et expérimentales par des injections de Néoprène Latex sous pression constante. Leur matériel comporte, en dehors des cirrhoses expérimentales, 5 foies normaux, 5 cirrhoses septales diffuses, 5 cirrhoses post-nécrotiques.

Les auteurs, par l'analyse comparative des moules obtenus, décrivent la prolifération ductulaire comme une lésion élémentaire, constamment retrouvée; elle comporte une augmentation du nombre et de la longueur des plus fines branches de l'arbre biliaire, des modifications de calibre et de direction sans compression vraie des structures biliaires, de nombreuses anastomoses : elle est précoce, présente dès le stade de cirrhose débutante; elle s'accompagne d'une hyperplasie des canaux portaux ou interlobulaire, nette, dès le 4^e division dichotomique, surtout intense au niveau des 5^e et 6^e divisions. Les moules paraissent plus denses, plus intriqués le rapport entre le poids du moule et le poids total du foie est augmenté.

L'infiltration des cellules inflammatoires accompagne constamment la prolifération ductulaire, manque à l'échelle des canaux portaux et segmentaires. Les ductules proliférés sont intriqués avec l'arbre artériel et le réseau angiomateux et paraissent isolés de l'arbre portal. Les auteurs insistent sur l'absence de parallélisme entre cette hypoplasie biliaire et l'intensité de l'ictère, l'existence ou l'absence de cholostase intrahépatique. Il n'y a pas de différence, si ce n'est une gradation dans l'intensité, entre la cirrhose septale diffuse et la cirrhose post-nécrotique.

Enfin POPPER et Coll. lient cette prolifération aux phénomènes immunologiques invoqués dans l'entretien de certains processus pathologiques.

BUYSENS en 1962 apporte dans un remarquable travail, la consécration des techniques de reconstruction. Elles permettent d'approcher la dynamique topographique de la formation des structures biliaires pathologiques, tant chez l'homme que chez l'animal.

Le matériel étudié comporte 2 cirrhoses post-nécrotiques, 1 cirrhose nutritionnelle, 1 cirrhose pigmentaire. Pour cet auteur :

- Il existe dans le foie cirrhotique un réseau de canaux biliaires normaux fonctionnels.

- Les structures biliaires pathologiques forment un grand nombre de combinaisons. La plupart constituent une transition progressive des lames hépatiques en un réseau de structures tubulaires sans connections avec les canaux normaux. Comme HERKHEIMER, l'auteur note l'abondance de ces structures en bordure des nodules atrophiques, leur rareté au contact des nodules hypertrophiques. Le nombre considérable des jonctions, la cohésion intime des structures tubulaires avec les hépatocytes, montrent que ces structures dérivent des hépatocytes.

La combinaison, canal biliaire normal, structures tubulaires, est longuement discutée. L'auteur en fait un cas particulier de la transformation des travées hépatiques, en structures tubulaires; parfois, les hépatocytes ne sont pas tous transformés, réalisant la combinaison suivante : canal biliaire normal - hépatocytes - structures tubulaires; ailleurs, la transformation est totale MAIS UN CERTAIN NOMBRE DE JONCTIONS ORIGINALES sont conservées de telle façon que le canal biliaire se prolonge imperceptiblement dans les lames hépatiques transformées.

La formation de ces structures est intimement liée à la présence de tissu conjonctif.

La plupart de ces structures résultent de la réduction simple de lames hépatiques; certaines, cependant, semblent pouvoir se former par prolifération des hépatocytes transformés, notamment, au cours des hépatites parenchymateuses diffuses.

Enfin, pour BUYSENS, les canaux biliaires dans la cirrhose hépatique peuvent être obstrués par le processus cicatriciel et montrer une prolifération réelle, identique à celle que l'on retrouve dans l'obstruction.

Ainsi, l'auteur admet la possibilité des deux processus, tubulisation des lames hépatiques, prolifération des canaux biliaires préexistants; l'importance respective des deux processus varie considérablement :

- suivant l'affection

- suivant l'espèce en cause, et les lésions ne sont pas les mêmes chez le rat, le lapin, l'homme.

Ces précisions sont indispensables pour l'interprétation comparative des faits observés; BUYSENS le premier en apporte une démonstration éclatante.

Pour ce qui est des cirrhoses humaines, et des hépatites, la tubulisation des lames hépatiques est la grande pourvoyeuse des structures tubulaires observées; selon cet auteur.

Récemment HANAI et Coll (1967) apportent leur contribution aux techniques de reconstruction tridimensionnelle. Leur matériel comporte une hépatite néonatale et des agénésies des voies biliaires intrahépatiques et extrahépatiques. Pour ces auteurs l'existence de nombreuses connections entre le parenchyme et le réseau néoductulaire périportal suggère qu'il y a transformation des hépatocytes en cellules biliaires, et dans une moindre mesure, prolifération et extension des ductules préexistants.

METHODES ET TECHNIQUES

Lors de la pratique quotidienne du laboratoire d'anatomie pathologique du Centre Hospitalier de Versailles, 18 foies ont été étudiés par des méthodes particulières :

- trois foies normaux
- 15 cirrhoses éthyliques
- 1 hépatite cirrhogène nous a été confié par Monsieur le Professeur CAULET.

Les méthodes utilisées sont au nombre de deux :

- injection des voies biliaires par diverses substances
- reconstructions graphiques.

I - TECHNIQUE D'INJECTION

a) Conditions de l'injection : après isolement du foie, section du pédicule hépatique au ras du bord supérieur du duodénum, ligature du cystique; le temps préparatoire comporte la mise en place d'un tube de polyéthylène souple, dans le cholédoque, jusqu'au niveau du carrefour biliaire supérieur.

L'organe est alors placé dans l'eau tiède, pendant 15', puis injecté à la seringue sous pression modérée. La technique adoptée a été l'injection d'encre de chine (15 ml environ) puis de minium (60 à 80 ml suivant les cas); dans deux cas, seul du minium a été injecté; dans un cas, l'injection de micropaque dans les veines biliaires a été couplée avec une injection d'encre de chine, dans l'artère hépatique.

b) Masses d'injection : elles sont de trois sortes :

1°) Substances plastiques (RHODOPAS en solution acétonique chargée d'oxyde de plomb).

2°) Substances radioopaques (oxyde de plomb rouge, micropaque blanc).

3°) Substances colorées (encre de chine)

Elles sont utilisées en suspension tiède gélatinée à 4 %, avec une charge d'environ 40 %.

c) Méthodes d'étude

1°) Les moules plastiques

Les tranches sont détruites par l'acide chlorhydrique. Les moules biliaires sont disséqués à l'oeil nu, et sous un stéréomicroscope. Ils sont conservés dans l'eau contenant un cristel de thymol, ou plastifiés. Les zones intéressantes sont photographiées.

2°) Les radiographies

Après une préfixation de 24 heures dans le formol à 10 %, pour hâter la prise de la gélatine, on pratique trois ou quatre coupes vertico-frontales. Ces tranches sont alors radiographiées (100 mA, 45 Kv, 1 à 3 secondes, film de contact DEFINIX) Puis elles sont fixées en totalité dans le formol à 10 %.

3°) Coupes histologiques et coupes épaisses.

Après un délai de quelques jours, trois types de prélèvements seront pratiqués :

- des blocs orientés pour examen histologique simple, inclusion dans la paraffine, coloration par hématéine-éosine safran, coloration trichronique au bleu d'Aniline, coloration de Gordon-Sweet de la réticuline, Mann-Doninici, Réticuline, P.A.S. P.A.S. - Safran.

- des tranches de (5 à 8 mm d'épaisseur, destinées à être éclaircies par passage dans les bains successifs d'alcool, puis de xylol, conservées dans de l'huile de paraffine. Ces pièces sont examinées à la loupe binoculaire, en transillumination et en lumière rasante. Les régions les plus intéressantes sont incluses en paraffine molle, et coupées en séries, en coupes épaisses de 50 µm à 100 µm.

- des blocs plus larges de 5 mm d'épaisseur sont techniqués selon la méthode de PETTERFY.

c) Critique de la méthode : les techniques d'injection utilisées par ACKERMAN, MACLEAN et REES, POPPER, paraissent à la lumière de notre modeste expérience, beaucoup plus mal adaptées à l'étude des voies biliaires intra-hépatiques qu'à l'étude des vaisseaux et du lit micro-vasculaire.

- d'une part, comme toute technique d'injection, cette méthode exige la présence d'une lumière réelle, or, beaucoup de canaux, à l'échelle ductulaire ou néo-ductulaire, ne possèdent qu'une lumière virtuelle dont le remplissage est impossible ou incomplet; enfin, il est impossible de remplir des canaux borgnes. Il faut donc bien insister sur le fait que l'injection ne peut mettre en évidence que des lumières qui communiquent; le non remplissage ne permet aucune conclusion; il peut être dû soit à l'absence de lumière perméable, soit à l'existence de bouchons muqueux.

- les structures injectées sont de tout calibre, de toute forme, entourées par des gaines conjonctives d'épaisseur variable, offrant des résistances très hétérogènes, dans un même foie; leur remplissage dépend de la vitesse et de la pression d'injection, mais aussi de résistances périphériques très différentes dans un foie de cirrhose. Une pression trop élevée va réaliser au minimum un décollement épithélial si aisément obtenu dans un foie d'autopsie même précocément prélevé; la masse d'injection passe alors entre épithélium et membrane basale; à un degré de plus elle va rompre la basale et s'extravaser dans les espaces conjonctifs péri-biliaires assez facilement elle peut faire irruption dans les fentes vasculaires sanguines et lymphatiques et injecter le lit microvasculaire dont la superposition va gêner l'interprétation des images.

Les extravasations seront d'autant plus facilement réalisées que les structures tubulaires sont parfois dilatées et fragilisées.

Tous ces écueils sont inhérents à toute technique d'injection, mais prennent toute leur valeur ici, car l'arbre biliaire intra-hépatique est un système de canaux terminaux, à terminaison borgne dans le parenchyme hépatique; cette disposition rend illusoire toute tentative de lavage préalable, ou de perfusion lente à pression constante.

Dans ce travail, les injections ont été réalisées à la seringue, mais à pression très faible, sans jamais injecter plus de 60 à 80 ml en arrêtant l'injection avant toute sensation de résistance.

Le minium a été plus largement employé que le micro-opaque, car il donne un contraste meilleur, son adhésivité est moins forte; enfin sa couleur rouge est aisément repérée sur les coupes : par contre la taille de ses particules est plus grande que pour le micro-opaque; cette injection a toujours été, sauf dans deux cas, précédée par l'injection de 15 ml d'encre de chine dont la fluidité est extrême.

II - LES TECHNIQUES DE RECONSTRUCTION GRAPHIQUES OU PLASTIQUES à partir de coupes sériées colorées par les méthodes topographiques conventionnelles.

A) Le principe est le suivant : le bloc est débité en une série ininterrompue de coupes colorées; ces coupes sont dessinées sur du papier transparent, à l'aide d'un appareil de microprojection; la superposition des dessins donne alors une idée de la dynamique topographique des structures considérées.

B) Cette méthode due à LISON, STAUBESAND et ANDRES a été développée et appliquée aux fines branches de l'arbre biliaire intra-hépatique par BUYSENS.

Lors de la réalisation pratique, certains détails techniques ont dû être précisés : ils concernent la réalisation pratique des dessins, puis l'expression graphique ou plastique finale. Le fragment de tissu doit être suffisamment épais (5 à 6 mm) et correctement fixé; les deux blocs étudiés proviennent, l'un, d'un foie d'autopsie, l'autre d'une biopsie chirurgicale: ils ont été fixés dans le formol à 10 %.

L'épaisseur des coupes est capitale; elle ne doit guère dépasser la dimension des plus petites structures reconstruites : dans le foie, le ductule présente un diamètre d'environ 10 μ , les deux blocs ont été coupés à 10 μ (BUYSENS choisit 5 μ). Le nombre des coupes doit être suffisant (100 à 150 coupes).

La coloration choisie a été, après plusieurs essais, la P.A.S. Safran; elle permet une distinction aisée entre cellules hépatiques et cellules biliaires, souligne la membrane basale des structures biliaires, marque les cellules mucosécrétantes des canaux portaux; par contre, les canaux de HERING restent difficiles à repérer.

Le grossissement choisi tenant de l'oculaire, de l'objectif, de la distance à la table de projection, a été de 300 x. Les conditions de luminosité, l'étendue des structures ne permet guère un grossissement plus fort, incompatible avec la reproduction des structures étendues qui disparaissent alors rapidement du champ.

b) Ces détails préliminaires étant précisés, le problème capital reste celui de la représentation graphique. En premier lieu il est indispensable de définir des repères : c'est la pierre d'achoppement de cette technique; car il ne peut y avoir de repères fixes; les meilleurs repères sont les vaisseaux; on les choisira suffisamment importants pour que leurs déplacements dans l'espace puisse être négligés; on évitera cependant de choisir le fragment de tissu avec un grand espace porte.

D'autre part, la reconstruction doit être faite pas à pas :

- chaque dessin sur papier transparent est contrôlé au microscope, à un grossissement fort, puis reproduit sur du papier calque.

- les dessins sont superposés deux à deux, puis les dessins partiels sont eux-mêmes superposés, en adoptant les artifices graphiques pour donner l'impression du déroulement des structures dans l'espace.

Souvent la complexité des structures oblige à se contenter de cette reconstruction dans le plan des coupes; elle a l'avantage de permettre la reproduction de plus larges champs, de se faire une idée du nombre des jonctions des structures tubulaires avec les canaux biliaires et avec les hépatocytes. Elle expose cependant à des erreurs d'interprétation.

Plus précise apparaît la projection dans un plan perpendiculaire au plan des coupes dont la direction est définie par la plus grande étendue des structures; cette méthode est par ailleurs aisée et rapide, mais elle ne permet pas de suivre un grand nombre de structures. La reconstruction proprement dite se fait sur du papier millimétré; la distance entre deux dessins correspond à l'épaisseur de la coupe multipliée par le grossissement final, soit de 3 mm pour l'objectif habituellement utilisé au cours de ce travail.

Cette technique peut être associée à la précédente pour expliciter une région trop confuse; sur une simple projection dans le plan des coupes; le plan de projection peut éventuellement être changé au cours du travail, pour mieux dérouler une région difficile.

Enfin, un fait apparaît capital : il faut bien connaître auparavant les structures que l'on désire reconstruire ; pour cela toutes les coupes doivent être soigneusement examinées auparavant.

Quant à la reconstruction tridimensionnelle vraie, elle nécessite un temps considérable, ne paraît pas toujours réalisable, du fait de la finesse et de la longueur des structures considérées, n'apporte pas de renseignements topographiques nouveaux, son seul avantage est d'apporter des documents particulièrement démonstratifs. Elle ne sera pas utilisée dans le présent travail.

Telles sont les méthodes utilisées; l'injection comme la reconstruction sont les deux moyens d'approcher de la dynamique topographique de ces structures tubulaires. Ni l'un ni l'autre ne sont à l'abri des critiques.

MATERIEL ETUDIE

Nous répartirons le matériel étudié selon les techniques utilisées et selon le type des lésions histopathologiques.

I - SELON LES TECHNIQUES

A - Les injections

Nous avons réalisé :

- 13 injections uniques par la voie biliaire principale, soit d'encre de chine minimum, soit de micropaque.

- 2 injections uniques de minium avec 2 charges différentes de gélatine, destinées essentiellement à l'analyse radiologique.

- une double injection d'encre de chine, par l'artère hépatique, de micropaque dans le cholédoque, afin de tenter de préciser les rapports entre l'arbre biliaire intra-hépatique, à l'échelon ductulaire et l'arbre artériel.

B - Deux moulages plastiques ont été faits

- C - Plusieurs reconstructions graphiques ont été réalisées à partir d'un foie de cirrhose nutritionnelle et d'un foie d'hépatite cirrhogène.

- D - A chacun des deux secteurs fondamentaux de l'arbre biliaire intra-hépatique précédemment définis, correspondent les méthodes d'analyse morphologique différentes; schématiquement :

- l'analyse des radiographies après injections de masses radiolo-
opaques permet l'étude de canaux segmentaires et portaux, jusqu'aux plus petites triades portales.

- l'examen des coupes épaisses et les reconstructions graphiques abordent pour leur part, l'échelon ductulaire et les jonctions avec les lames hépatiques.

II - SELON LE TYPE HISTOPATHOLOGIQUE DES LÉSIONS

A - Trois foies normaux ont été étudiés à titre comparatif :

- 2 par technique d'injections, analyses radiologiques, examen des coupes épaisses.
- 1 par moulage plastique.

Aucune reconstruction n'a été réalisée à partir du matériel normal : les résultats des travaux de ELIAS, DAEMS, BUYSENS, CAROLI, précédemment exposés, ont servi de référence pour l'interprétation de nos documents.

B - 16 foies de cirrhose, sélectionnés pour leurs caractères histopathologiques propres parmi le matériel autopsique quotidien, ont été étudiés par les mêmes techniques. Pour les classer, nous avons adopté les groupes proposés par le Congrès de Gastro-entérologie de la Havane (1956) qui distingue les cirrhoses portales, post-nécrotiques, biliaires.

Nous entendrons dans le présent travail, sous le terme de cirrhoses communes :

- les cirrhoses portales, ou mieux septales diffuses, d'origine essentiellement nutritionnelle
- les cirrhoses post-nécrotiques quelqu'en soit l'étiologie virale, toxique voire nutritionnelle.

Notre matériel comporte :

- 13 cirrhoses septales diffuses, d'étiologie éthylique dont 9 cirrhoses hypertrophiques, 4 cirrhoses atrophiques; elles ont été étudiées par les techniques d'injections.

- 1 cirrhose septale diffuse débutante, avec stéatose massive, a été injectée par l'encre de chine et le minium.

- 1 cirrhose post-nécrotique d'étiologie imprécise, a fait l'objet d'une double injection, par l'artère hépatique et par le cholédoque d'une part, de reconstruction graphique d'autre part.

- 1 hépatite cirrhogène de l'enfant, non injectée, a fait l'objet de reconstructions graphiques.

ETUDE ANATOMO-CLINIQUE DES CAS
ETUDIES

Pour chaque cas, sera dressé un bref rappel clinique, biologique et histopathologique.

OBSERVATION N° 1

Monsieur R... Ange - 44 ans - est admis dans le service du Docteur BARRE pour un ictere intense.

L'anamnèse retrouve un éthylysme datant de 20 ans, des crises douloureuses épigastriques datant de dix ans.

L'examen retrouve une hépatomégalie, sans ascite, ni splénomégalie, ni circulation collatérale. La température est à 38°. L'existence d'une dépilation importante d'une polynévrite des membres inférieurs, confirment les données de l'interrogatoire.

Les examens biologiques montrent une formule rétentionnelle (bilirubinémie 38 mg, phosphatases alcalines, II unités, cholestérol total 3,30 ‰, floculations normales, transaminases SGOT, 160 u, B.S.P. 100 % à 15 minutes, 42 % à 45 minutes protides peu perturbées); l'hémogramme montre une anémie à 4000 000.

Décès dans un tableau de coma métabolique.

A l'autopsie : légère lame d'ascite, le foie est augmenté de volume (1800 g) lisse, verdâtre, ferme à la coupe.

Injection : encre de chine, minium par le cholédoque.

L'histologie : montre une stéatose massive, macro et micro-vésiculaire; le parenchyme est remanié par des travées de sclérose, souvent assez fines, unissant les espaces portes et, parfois, les espaces portes aux veines sus-hépatiques. Dans la sclérose, on voit un infiltrat lymphoplasmocytaire et de très nombreuses structures tubulaires

Les nodules ont gardé un ou plusieurs espaces portes; il existe de nombreux thrombi-biliaires intra-nodulaires.

Conclusion : stéatose massive avec cirrhose débutante et cholostase intrahépatique.

OBSERVATION N° 2

Monsieur B... Ernest - 57 ans

Ethylisme connu, hépatite virale 10 ans auparavant ;

Admis dans le service du Docteur BARRE à l'occasion d'une poussée ictéro-oedémateuse, évoluant d'une seule poussée vers la mort, dans un tableau de coma hépatique et d'hémorragie digestive en 2 mois.

Les examens biologiques ont montré une hyperbilirubinémie mixte, 440 mg $\text{g}/100$ un cholestérol élevé à 3 g $\text{g}/100$, phosphatases alcalines normales : il ya peu de signes de cytolyse (fer sérique, 80 gamma pour 100 ml, transaminases SGOT, 180, SGPT 25) une baisse des éléments du complexe prothrombique, les protides sont à 62 g. $\text{g}/100$ g. avec S.A. 28 g $\text{g}/100$; on note d'importants signes inflammatoires (V.S. 52-86, floculations très perturbées).

Autopsie: On retrouve une ascite séro-hémorragique, un foie augmenté de volume, remanié par des nodules irréguliers, dont certains sont volumineux; aspect polychrome à la coupe ; sa couleur est brun vert.

Par ailleurs, la rate est volumineuse; il existe des varices oesophagiennes et une thrombose splénique.

Injection : d'encre de chine - minium par le cholédoque.

L'histologie : montre une cirrhose micro-nodulaire où dominant les nodules privés de toute vascularisation, sans stéatose ni surcharge ferrique; il y a par contre de nombreux thrombi biliaires intra-nodulaires, surtout, certains nodules sont constitués d'hépatocytes volumineux, à noyaux monstrueux se groupent en travées ou en vésicules dans la sclérose, on trouve de nombreux vaisseaux qui sont parfois le siège d'embolies tumorales.

Conclusion : Adénocancer avec cirrhose et cholostase intra-hépatique.

OBSERVATION N° 3

Monsieur D... 68 ans.

- Ethylisme connu depuis 20 ans.

- En 1964, découverte de perturbations biologiques évoquant un processus cirrhogène, à l'occasion d'une intercurrente infectieuse.

- En juillet 1966, le malade est hospitalisé dans le service du Docteur BARRE dans un tableau de dégradation récente de l'état général, avec subictère, signes hémorragiques, hépatomégalie, ascite et oedème des membres inférieurs.

- Sur le plan biologique on note un effondrement des fonctions cellulaires hépatiques (cholestérol, 1 g °/°, avec cholestérol estérifié à 0,25, protides à 38,5 g °/° avec 24 g de S.A., taux de prothrombine 37 %); par contre les épreuves de floculations sont normales, la bilirubinémie est à 7 mg, la phosphatasémie alcaline à 10 unités, les SGOT 152 unités. Il existe de très importants troubles hydro-électriques avec hypokaliémie, hyponatrémie, hyperazotémie discrète.

- Le malade meurt six jours après son entrée, dans un tableau de grande hémorragie digestive et coma hépatique.

A l'autopsie : Ascite, signes d'hypertension portale, cirrhose micro-nodulaire; le foie est clair, dur, il pèse 1400 g.

Injection : d'encre de Chine - minium par le cholédoque.

A l'histologie : remaniement micro-nodulaire typique; tous les nodules sont privés d'axe porte; le parenchyme est morcellé par des bandes scléreuses d'épaisseur variable, unissant entre eux, veines portes et espaces portes; l'infiltrat inflammatoire est peu dense, les structures tubulaires peu nombreuses; il existe une stéatose massive, macrovésiculaire avec kystes graisseux.

Conclusion : Cirrhose septale diffuse nutritionnelle : mort dans un tableau de grande faillite parenchymateuse.

OBSERVATION N° 4

Madame C... Germaine, 60 ans.

- est hospitalisée à deux reprises dans le service du Docteur MIMOUNI.

- Première hospitalisation en 1965, pour un épisode de délire hallucinatoire déclenché par une pneumopathie aiguë chez une éthylique chronique connue/

- Deuxième hospitalisation dans un grand tableau de décompensation ictéro-ascito-oedémateuse et de précoma hépatique; l'examen neurologique est, par ailleurs normal, les oedèmes et l'ascite; volumineux; l'ictère net; il n'y a pas de signes hémorragiques. Les examens biologiques sont dissociés. Nous retiendrons la perturbation modérée des tests de labilité plasmatique (Thymol, test 58; Kunkel-zinc 76) l'hypergamma-globulinémie à 36 g/litre, la rétention de la B.S.P. (35 % à 15', 27 % à 45'), le taux de prothrombine à 60 % tandis que la sérum albumine est à 40 g/l le cholestérol total à 3,60 g/l avec un rapport d'estérification à 0,63, témoignant de fonctions hépatocellulaires, relativement conservées. Phosphatasémie alcaline, 4 u transaminases normales.

La malade est décédée après dix jours d'hospitalisation, dans un tableau de décompensation ascito-oedémateuse, avec insuffisance rénale fonctionnelle.

A l'autopsie : Cirrhose atrophique micro-nodulaire type Laënnec; couleur brun foncé poids 740 g.

Injection : par le cholédoque d'encre de Chine - minium.

L'histologie : montre le remaniement nodulaire du parenchyme hépatique; les nodules sont de trois types; on note une surcharge ferrique nette sur la coloration de Perls et une stéatose, surtout micro-vésiculaire; au sein des larges bandes de sclérose, on trouve de très nombreuses structures tubulaires.

Conclusion : Cirrhose atrophique de Laënnec.

OBSERVATION N° 5

Madame S... Jeanne, 43 ans.

Est hospitalisée en Août 1966, dans le service du Docteur MIMOUNI pour des épistaxis à répétition. La malade est somnolente; l'examen montre un ictère modéré,

des oedèmes monstrueux des membres inférieurs, une ascite abondante, une circulation collatérale, des hémorragies cutané-muqueuses. Il s'agit donc d'une poussée ictéro-oedémato-ascitique et hémorragie chez une éthylique connue, ayant déjà présenté un épisode analogue, un an auparavant.

Les examens biologiques montrent : bilirubinémie 140 mg $\text{g}^{\circ}/\text{g}^{\circ}$, sels et pigments biliaires dans les urines, cholestérol total, 3,60 g $\text{g}^{\circ}/\text{g}^{\circ}$, phosphatasémie alcaline 3 unités, transaminases normales, fer sérique 95 gamma, protides totaux 75 g $\text{g}^{\circ}/\text{g}^{\circ}$ (S.A. 44, S.G. 31 avec bloc beta-gamma à l'électrophorèse); les épreuves de labilité plasmatique sont perturbées (thymol 57, kunkel-zinc 88); lipides élevés (Burstein 36°) T.Q. 50 %; anémie (2 800 000 globules rouges) sans hémolyse. La formule du liquide d'ascite est celle d'un exsudat; on note une hématurie microscopique.

Le décès survient après douze jours d'hospitalisation, dans un tableau de coma hépatique et d'insuffisance rénale (hyperazotémie, hyponatrémie).

A l'autopsie : le foie est augmenté de volume (1850 g) clouté à petits nodules clairs. On note la présence de varices oesophagiennes. Les voies biliaires sont libres.

Injection : par le cholédoque d'encre de Chine - minium.

A l'histologie : on note une autolyse importante. Remaniement micronudulaire du parenchyme; les nodules sont presque tous coupés de tout apport vasculaire normal. Dans la sclérose, infiltrat inflammatoire modéré, peu de structures tubulaires injectées.

Conclusion : Cirrhose septale diffuse hypertrophique.

OBSERVATION N° 6

Madame C... Suzanne, 43 ans.

- Tuberculose pulmonaire ancienne

- Ethylisme connu

- Admise dans le service du Docteur MIMOUNI pour une première poussée d'ascito oedémateuse évoluant depuis 2 mois, sans rémission.

Installation progressive d'un coma métabolique avec agitation, signes hémorragiques cutané-muqueux.

Décès un mois après l'hospitalisation.

A l'autopsie : Le foie pèse 1 400 g, sa surface est vert clair, remanié par des nodules irréguliers; certains nodules apparaissent vert foncé, d'autres noirs (nodules mélanèles). A la coupe, on note une alternance de zones verdâtres et de zones de couleur rouille. Par ailleurs, la rate pèse 120 g, il n'y a pas de varices oesophagiennes; les reins sont le siège d'une pyélonéphrite aiguë, ascendante, avec micro-abcès

Injection : encre de chine - minium dans le cholédoque.

L'histologie : montre un remaniement nodulaire du parenchyme; la plupart des nodules ont conservé un, ou plusieurs axes portes, voire des veines sus-hépatiques, les hépatocytes sont le siège d'une stéatose macro et micro-vésiculaire avec, par endroits, formation de kystes graisseux. Certains nodules présentent des thrombi biliaires volumineux, surtout intra-canaliculaires. Dans la sclérose, on note des groupes d'hépatocytes isolés, de nombreuses structures tubulaires, un lacis angiomateux très développé.

Par ailleurs, myocardite alcoolique ou hypokaliénie, néphropathie interstitielle suppurée, adénopathies caséo-folliculaires des deux hiles pulmonaires.

Conclusion : Cirrhose hypertrophique à nodules irréguliers.

OBSERVATION N° 7

Monsieur L^e B... 31 ans.

- Hémorragies digestives gravissimes chez un cirrhotique connu. Hospitalisation dans le service du Docteur BARRE, le 13 octobre 1966.

- Décès après quelques heures d'hospitalisation.

A l'autopsie : Le foie est énorme (3 150 g) dur, il est le siège d'un remaniement micro-nodulaire; il est de couleur claire. On note par ailleurs une circulation collatérale, une splénomégalie congestive (300 g) des varices oesophagiennes.

Injection par le cholédoque d'encre de chine - minium.

L'histologie : montre une cirrhose micro-nodulaire avec prédominance des nodules ayant conservé une vascularisation portale, une stéatose, de larges bandes de sclérose avec lacis angiomateux et nombreuses structures tubulaires. Pas de surcharge Ferrique ni cholostase.

Conclusion : Cirrhose hypertrophique micro-nodulaire avec importante hypertension portale.

OBSERVATION N° 8

Monsieur Le D... Daniel, 35 ans.

- a été hospitalisé à deux reprises :

- en juin 1966 à l'occasion d'une poussée ascito-oedémateuse, première en date chez un éthylique connu comme tel depuis 15 ans, assèchement.

- en novembre 1966, dans le service du Docteur BARRE, on note un ictère diffus modéré, un teint grisâtre, une ascite volumineuse, avec circulation collatérale et oedème des membres inférieurs, une polynévrite des membres inférieurs.

Sur le plan biologique on note un syndrome rétionnel (bilirubinémie à 250 ng g^{-1} , phosphatases alcalines à 15 unités, cholestérol 4,60 g g^{-1} ; Bursstein 37° B.S.P. KI 0,015, soit 1,5 % et K2 0,003, soit 0,3 % donc, dans la zone rétionnelle). Par ailleurs, protides totaux 67 g/l avec S.A. 28 g; taux de prothrombine 40 %, cholestérol estérifié 1,20 g g^{-1} , témoignent de l'insuffisance hépatocellulaire. Enfin, V.S. à 100-II4, hypergamma-globulinémie 32 g g^{-1} , thymol 31, kunkel-zinc 47. Il n'y a pas de signe de cytolyse, le liquide d'ascite est un transsudat.

- Le malade est décédé le 12 octobre 1966, dans un tableau d'hémorragies digestives cataclysmiques.

A l'autopsie : le foie est augmenté de volume (1800 g) dur, clouté, micro-nodulaire; verdâtre; les voies biliaires sont perméables. Par ailleurs, on retrouve un ulcère perforé, bouché, du bulbe duodénal.

Injection : encre de Chine - minium.

L'histologie montre un remaniement nodulaire avec nodules des trois types décrits, une sclérose dense, avec nombreuses structures tubulaires, et stéatose diffuse, de nombreux thrombi-biliaires intra-nodulaires, des thrombi sont aussi retrouvés dans les structures tubulaires.

Conclusions : Cirrhose micro-nodulaire hypertrophique d'étiologie éthylique; cholestase intra-hépatique, confirmée par la clinique, la biologie, l'histopathologie.

OBSERVATION N° 9

Madame G... Suzanne, 59 ans.

-- est admise dans le service du Docteur MIMOUNI le 12 Octobre 1966 dans un tableau de cirrhose ictéro-ascitique et d'encéphalopathie éthylique.

A l'autopsie : ictère net, foie 1 500 g, dur, verdâtre, remanié par des nodules irréguliers.

Injection : encre de chine -- minium

L'histologie : montre de larges bandes de sclérose limitant des nodules parenchymateux dont certains conservent un, ou plusieurs axes portes; au sein de cette sclérose les structures tubulaires sont nombreuses, intriquées avec un infiltrat lymphoplasmocytaire diffus et un lacis angiomateux très développé. Peu de surcharge biliaire; stéatose massive micro et macro vésiculaire.

Conclusion : cirrhose hypertrophique à nodules irréguliers d'origine nutritionnelle

OBSERVATION N° 10

Madame S... Jeanne, 70 ans.

-- Première hospitalisation dans le service du Docteur BARRE.

-- Pour la première fois, en juin 1965, dans un tableau de déchéance grave de l'état général, d'installation récente, avec troubles confusionnels chez une éthylique connue, l'examen montre des troubles amnésiques, type Korsakoff, expliquant la présentation pseudo-déméntielle de cette malade, une polynévrite sensitivo-motrice débu-

tante des membres inférieurs. A cette date il n'y a aucun signe clinique de cirrhose, les examens biologiques sont dissociés, dominés par une rétention de la B.S.P. (92 % à 15', 41 % à 45').

- Elle est de nouveau hospitalisée dans le service en août 1966, à l'occasion de l'installation récente d'un ictère modéré mais diffus, cutanéomuqueux; l'existence de transaminases sériques très élevées (SGPT 900, SGOT 210) de réaction de labilité plasmatique très perturbée (Mac Lagan 180, Kunkel-zinc II9, gros 1 ml Hanger +++), une discrète leucopénie à 6 200, une anémie à 3 600 000 permettent de retenir comme très vraisemblable la survenance d'une hépatite virale de rencontre.

- Après une passagère amélioration, des oedèmes des membres inférieurs apparaissent avec une discrète ascite, mais il n'y a pas de circulation collatérale, ni d'hémorragie digestive, sur le plan biologique, l'insuffisance hépato-cellulaire se précise (taux de prothrombine à 40 %, S.A. à 36 g %/100, contrastant avec l'hypergamma globulinémie : 33 g %/100 et une ébauche de bloc beta-gamma. La B.S.P. est franchement retenue (100 % à 15', 78 % à 45'); l'urée sanguine reste basse (0,17 g/l).

La mort survient le 2 novembre 1966 dans un tableau de dégradation neuro-psychique et de décompensation ictéro-ascito-oedémateuse de la cirrhose, sans que jamais ne surviennent d'hémorragie digestive ni d'insuffisance rénale.

A l'autopsie : Le foie est petit (650 g) sa surface cloutée, sa couleur brun clair, sa consistance dure.

Injection : encre de Chine - minium par le cholédoque.

L'histologie : montre un remaniement nodulaire avec nodules de taille irrégulière dont la plupart sont privés de toute connection vasculaire normale. Dans la sclérose on voit un infiltrat lymphoplasmocytaire dense, de nombreuses structures tubulaires dans les hépatocytes on note une stéatose et une pigmentation ferrique.

Conclusion : Cirrhose de Laennec avec discrète pigmentation ferrique.

OBSERVATION N° 11

Monsieur F... André, 51 ans.

- Admis dans le service du Docteur BARRE le 6 décembre 1966 dans un tableau de choc hémorragique secondaire à une hématurie cataclysmique.

- Ethylisme notoire connu de longue date; l'examen retrouve un gros foie, une circulation collatérale, une lame d'ascite.

- Décès quelques heures après son arrivée.

A l'autopsie : foie augmenté de volume (1700 g) de couleur brun clair, de consistance ferme, micronodulaire. Discrète ascite, séro-fibrineuse, volumineuses varices oesophagiennes, rate augmentée de volume.

Injection de minium avec deux charges de gélatine différentes par le cholédoque.

A l'histologie le parenchyme hépatique est remanié par des travées scléreuses découpant des nodules de taille variable le plus souvent provés d'axe veineux porte; infiltrat inflammatoire modéré, structures tubulaires peu nombreuses.

Conclusion : Cirrhose septale diffuse hypertrophique avec hypertension portale.

OBSERVATION N° 12

Madame P... Joséphine, 66 ans.

- est admise le 30 novembre 1966 dans le service du Docteur BARRE dans un tableau de décompensation oedémato-ascitique considérable, ayant débuté trois mois auparavant. Dans les antécédents, on note un diabète modéré, découvert en 1962 et, la même année, une crise douloureuse abdominale dont l'origine n'a pu être précisée. Il n'y a ni ictère, ni signes hémorragiques; l'ascite indéfiniment reproductible présente un aspect chyliforme confirmé par le dosage des lipides titaux (18 g/l) une lymphographie pratiquée est normale; le transit oesophagien montre des varices oesophagiennes.

- Les examens biologiques montrent une hyperglycémie post-diabétique, protides totaux à 65 g % avec S.A. 38 g %; cholestérol total 1,40 avec rapport d'estéri-

fication à 0,43; taux de prothrombine 60 %; par ailleurs, discrète hypergammaglobulinémie à 21 % et épreuves de floculation normales; lipides totaux normaux, Burstein 20°; il n'y a pas de signe de cholestase (bilirubinémie 11 ng °/°, phosphatases alcalines 3 unités); transaminases normales, V.S. à 40-66; discrète anémie.

Décès le 26 décembre 1966 dans un tableau d'hémorragie digestive.

A l'autopsie : Ascite chyloforme très abondante, foie atrophique (950 g), ferme, remanié par des nodules irréguliers de couleur brun clair; rate volumineuse, congestive (360 g) thrombose récente de toutes les veines spléniques et portales. Il n'a pas été noté d'ectasies lymphatiques ni d'adénopathies profondes. Par ailleurs, ulcère hémorragique de la face postérieure du bulbe duodénal. Volumineuses varices oesophagiennes.

Double injection : Encre de Chine par l'artère hépatique, micropaque par le cholédoque.

L'histologie : montre de larges plaques de sclérose comportant parfois plusieurs espaces portes, dans ces plages on voit un infiltrat lymphocytaire massif, cernant les nodules; les structures tubulaires sont nombreuses; les nodules ont souvent conservé un ou plusieurs espaces portes, voire une veine sus-hépatique; il n'y a pas de surcharge pigmentaire on note une stéatose discrète.

Par ailleurs on note une pancréatite chronique avec métaplasie malpighienne du revêtement des canaux excréteurs.

Conclusion : Cirrhose atrophique de type post-nécrotique; d'étiologie incertaine. Thrombose récente de l'axe spléno-portal.

OBSERVATION N° 13

Madame O... Andréa, 58 ans.

-- Admise dans le service du Docteur BARRE le 10 janvier 1967 dans un tableau d'hémorragies digestives incoercibles.

-- Ethylisme connu, hépatite virale il y a 10 ans.

-- A l'examen hépatomégalie à bord inférieur tranchant et régulier, discrète circulation collatérale, pas d'ascite ni splénomégalie.

Les premiers examens biologiques pratiqués montrent une bilirubinémie à 22 mg/litre, des protides sériques à 55 g avec S.A. 32 g et S.G. 23 g; épreuves de labilité plasmatique normales, cholestérol 1,50 g/l, prothrombine 50 %. Transaminases et phosphatases normales.

- Décès 3 jours plus tard à la suite d'une récurrence hémorragique.

A l'autopsie : le foie est discrètement augmenté de volume (1600 g), sa surface est régulièrement remaniée par des nodules de petite taille, de couleur brun clair.

Injection de Rhodopas dans le cholédoque.

A l'histologie : aspect de cirrhose micronodulaire avec prédominance de nodules privés d'axe porte ; discrète stéatose; pas de surcharge ferrique ou biliaire, au sein des larges bandes de sclérose on note des structures tubulaires et un infiltrat inflammatoire modéré.

Conclusion : Cirrhose hypertrophique micronodulaire d'origine nutritionnelle.

OBSERVATION N° 14

Monsieur C... Jean; 57 ans.

- Ethylisme connu de longue date.

- Première poussée ascito-oedémateuse en janvier 1967, à l'examen l'ascite est volumineuse, la circulation collatérale de type porto-cave, les oedèmes importants on note par ailleurs un subictère conjonctival et des urines très foncées; ni signes hémorragiques, ni trouble de la conscience.

- Les examens biologiques montrent : bilirubinémie 7 mg %/‰, phosphatases alcalines 4 unités mais présence de sels et pigments biliaires dans les urines; surtout protides totaux 57 g/l, avec S.A. 25 g/l bloc beta-gamma à l'électrophorèse, transaminases normales, taux de prothrombine 60 %, pas de troubles majeurs de la coagulation sanguine.

- Décès le 24 mars 1967 dans un tableau d'insuffisance rénale fonctionnelle avec ascite incoercible, hyperazotémie, hyponatrémie, hyperkaliémie, hémoténèse terminale.

A l'autopsie : On trouve une volumineuse ascite séro-fibrineuse, un foie hypertrophique (1750 g) siège d'un remaniement micronodulaire, lui conférant un aspect clouté caractéristique; volumineuses varices oesophagiennes, rate congestive, thrombose récente de la veine porte.

Injection : minium seul par le cholédoque.

L'histologie montre des nodules de taille variable dont certains ont conservé une vascularisation portale; les travées fibreuses sont épaisses, le siège d'un infiltrat inflammatoire extrêmement dense et de nombreuses structures tubulaires, le lacis angionateux est très développé et le siège d'une stase sanguine. Ceci est peut être en rapport, comme dans l'observation n° 12, avec la thrombose de la veine porte. Il y a peu de stéatose.

Conclusion : cirrhose hypertrophique à nodules irréguliers d'origine nutritionnelle.

OBSERVATION N° 15

Monsieur M... Raymond, 45 ans.

Admis dans le service du Docteur MIMOUNI le II janvier 1964 dans un tableau de coma hépatique avec oligoanurie, ictère intense, syndrome oedémato-ascitique, hémorragies cutanéomuqueuses.

Ethylisme certain : l'interrogatoire retrouve plusieurs poussées ictéro-ascitiques depuis 4 a.s.

Décès le 13 janvier.

A l'autopsie : le foie est petit, micronodulaire, de couleur brun clair, par ailleurs ascite bilieuse, purpura viscéral, hémorragie digestive par rupture probable de varices oesophagiennes, oedème pulmonaire.

Injection : encre de chine - minium dans le cholédoque.

A l'histologie : remaniement scléreaux limitant des nodules de petite taille, privés le plus souvent d'axe porte, au sein des septas fibreux on note un infiltrat inflammatoire discret et de nombreuses structures tubulaires périnodulaires; présence de nodules mélanèles.

Conclusion : Cirrhose atrophique de Laennec.

OBSERVATION N° 16

L'enfant B... Patricia, née le 2 août 1964 a été hospitalisée au centre hôpitalo-universitaire de Reims. Cette observation nous a été aimablement confiée par le Professeur CAULET.

Renseignements cliniques :

La malade est hospitalisée à l'hôpital d'EPERNAY début novembre pour bronchite foyer pulmonaire avec images hilaires droites.

Intradermo ID à 10 unités négative. La température est à 40°.

Malgré son état fébrile, les parents reprennent l'enfant le 8 novembre : apparition d'un subictère puis ictère avec urines foncées et selles décolorées. L'ictère s'aggrave, apparition de quelques migraines : 37-38 ° de température. Pénicilline, pas de corticoïdes.

Début décembre, des oedèmes apparaissent aux paupières et à l'abdomen avec distension veineuse. Les selles sont toujours décolorées. Pas d'antécédents anormaux et l'enfant est hospitalisée à REIMS le 8 décembre 1966.

A l'examen : Coeur, poumons : normaux
Ictère intense.
Ascite : splénomégalie.

Traitement : Cortancyl

L'état s'aggrave dans le courant de décembre :

- agitation
- épisode comateux (hémiparésie)
- l'ascite semble augmenter.

Décès le 2 janvier 1967 (tableau de coma hépatique)

Du point de vue biologique : Les transaminases s'élèvent : au début SGOT 320
à la fin SGPT 266 le 29.12
- la bilirubine au début : 130
ensuite : 170.

- Glycémie : normale
- Myélogramme : normal
- Hypocalcémie
- Prothrombine oscille de 14 à 21 %
- Numération : 3 200 000 rouges
15 000 blancs
146 000 plaquettes.
- Cholestérol : total 1,75
- Cholestérol estérifié : 1,05
- Electrophorèse : normale
- Vitesse de sédimentation : normale
- Pas de sucre : pas d'albumine

A 1'AUTOPSIE

- Cirrhose nodulaire à gros nodules
- Foie : 190 g
- Rate : 90 g
- Pancréas : 50 g
- Coeur : 60 g
- Cerveau : normal
- Les viscères sont ictériques : pounons : purpura pulmonaire.

Du point de vue histologique

- Néphrose biliaire
- Purpura biliaire plus discrète alvéolite fibrino-leucocytaire
- hépatite cirrhogène : Le parenchyme hépatique est remanié par de larges bandes scléreuses où l'on note un infiltrat lymphocytaire très dense, de nombreuses structures tubulaires; les nodules sont de taille variable et le siège d'une régénération intense; on note de nombreux aspects symplasniques.

R E S U L T A T S

Nous envisagerons successivement :

- L'arbre biliaire intra-hépatique normal
- Les modifications morphologiques au cours des différents types histopathologiques des cirrhoses de notre matériel.

I - ARBRE BILIAIRE INTRA-HEPATIQUE NORMAL

A - Les radiographies :

Nous avons adopté pour les voies biliaires intra-hépatiques segmentaires la nomenclature de COUINAUD (1957) qui a fait l'unanimité.

Elle est basée sur la division du parenchyme hépatique en secteurs et segments. Les différents segments hépatiques sont numérotés de I à VIII, dans le sens des aiguilles d'une montre sur une vue supérieure du foie.

Chaque segment fournit un canal segmentaire accompagné par un rameau porte sur et un rameau artériel. Les différents canaux segmentaires s'unissent pour former éventuellement des canaux sectoriels au nombre de 5 (secteurs latéraux droit et gauche, paramédian, droit et gauche, secteur dorsal intéressant le lobe caudé et le parenchyme sus-jacent).

Le dôme du foie correspond aux segments VIII et VIII. Aux canaux sectoriels font suite les canaux hépatiques droit et gauche.

1°) Dans l'ensemble les canaux biliaires se divisent sur un mode dichotomique comme les branches d'un arbre, 8 canaux segmentaires, en moyenne, répondent aux divisions de deuxième et troisième ordre, selon la présence ou non d'un canal sectoriel.

Chaque canal segmentaire présente en règle trois divisions dichotomiques. Ainsi jusqu'aux divisions de cinquième ou sixième ordre, chaque branche possède un diamètre moitié de celui de la branche mère.

2°) Au-delà, les canaux portaux se détachent à angle droit, et présentent une réduction de calibre de plus de la moitié, ces canaux portaux de gros calibre (100 à 250 μ m environ) subissent plusieurs divisions et se terminent sur les radiographies :

- soit en bouquets

- soit le plus souvent en branches rectilignes terminales inférieures

à 150 μ m de diamètre.

Des branches d'un calibre comparable à celui des petits canaux portaux se détachent aussi à angle droit des gros troncs.

3°) Nous n'avons pas obtenu avec régularité de bonnes injections ductulaires sur nos documents; nous ne reviendrons pas ici sur les raisons techniques d'un tel défaut d'injection; elles sont liées à la taille des particules, au calibre des structures injectées, à l'inégalité de résistance et à la fragilité des plus fines branches terminales de l'arbre biliaire; la marge de sécurité est faible et les extravasations facilement obtenues.

L'analyse des radiographies à la loupe, les agrandissements photographiques n'ont pas permis de retrouver des anastomoses, ce fait demande à être confirmé sur les coupes épaisses.

4°) Sur les radiographies, nous retrouvons par ailleurs une fois sur trois environ, l'existence de canaux biliaires sous-capsulaires, de la taille d'un gros canal portal; voire d'un canal segmentaire.

De telles structures sont surtout observées en périphérie du parenchyme hépatique, près du bord antérieur, surtout au niveau du lobe gauche et près du hile. Les injections montrent leur communication avec les voies biliaires profondes. POPPER, CAROLI en font des structures vestigiales. Elles peuvent prendre une disposition en bouquets et l'existence de plusieurs canaux biliaires côte à côte, dans le tissu conjonctif sous-capsulaire ne doit pas en imposer trop rapidement pour une hyperplasie biliaire sur une coupe de ponction-biopsie hépatique.

B - Les moules plastiques

L'examen des fragments de moules à la loupe binoculaire confirme :

- la répartition topographique régulière, avec diminution régulière de calibre, jusqu'à la cinquième ou sixième division, à la manière des branches d'un arbre.
- la naissance à angle droit de petits canaux portaux; ceux-ci subissent deux ou trois divisions.
- la terminaison rectiligne de ces petits canaux.

On note par ailleurs l'existence sur les branches segmentaires et les gros canaux portaux, de nombreux diverticules de la paroi en cul-de-sac.

C - Les coupes épaisses

1°) Si la taille des particules de minium ne permet pas d'injection régulière du secteur ductulaire, la suspension gélatinée d'encre de chine la réalise. Il faut cependant noter que du fait de la fréquence sur les foies d'autopsie des décollements de l'épithélium biliaire, l'injection se fait souvent entre l'épithélium et le basale ainsi sa réalisation montre l'existence d'une continuité anatomique entre les structures injectées et l'arbre biliaire, mais ne permet en aucune façon de conclure à une perméabilité fonctionnelle; ce fait est capital.

2°) D'autre part l'injection du parenchyme hépatique lui-même doit être interprétée avec beaucoup de prudence : elle doit être systématiquement contrôlée par l'étude des coupes histologiques; en effet, si l'on obtient par endroit l'injection des canalicules intralamellaires et des canaux de HERING, l'encre de chine qui a clivé l'épithélium biliaire de sa basale, peut effondrer celle-ci au niveau fragile de son point d'amarrage; ce clivage peut se poursuivre alors le long des espaces péri-sinusoïdaux de DISSE.

Ces techniques font seulement la preuve de l'existence d'une continuité anatomique.

3°) L'analyse des coupes épaisses permet de préciser :

- le nombre des canaux biliaires présents dans une triade portale ; en règle 1 canal segmentaire, 2 ou 3 canaux portaux accompagnent les vaisseaux respectifs.

- le trajet difficilement systématisable des branches terminales ou ductulaires; elles naissent des canaux portaux sous un angle plus ou moins ouvert, suivent un tracé souvent sinueux; forment parfois des arcades contournant le canal portal elles donnent en règle plusieurs branches de division mais, fait capital, les anastomoses paraissent exceptionnelles, comme l'a bien précisé BUYSENS sur ses reconstructions; rarement deux canaux portaux voisins peuvent être réunis par une arcade ductulaire de grand rayon.

- D'autre part, les branches terminales non accompagnées de branches de la veine porte, ne dépassent guère en longueur 300 à 500 μ ; elles sont souvent plus courtes de 10 à 100 μ .

Enfin les jonctions avec les hépatocytes sur les coupes histologiques et sur les coupes épaisses paraissent beaucoup plus nombreuses que ne le laisse supposer le matériel non injecté. Par place, les canalicules péri-portaux sont intéressés par l'injection.

II - MODIFICATIONS MORPHOLOGIQUES DES VOIES BILIAIRES INTRA-HEPATIQUES AU COURS DES CIRRHOSIS COMIUNES

Nous envisagerons successivement les résultats apportés par :

- Les techniques d'injection

- les radiographies
- les moules plastique
- les coupes histologiques et les coupes épaisses
- les rapports des structures biliaires intra-hépatiques pathologiques, avec les autres remaniements du foie cirrhotique.
- les reconstructions.

1 - LES TECHNIQUES D'INJECTION

Les radiographies

1°) Au cours des cirrhoses évoluées :

Une première constatation s'impose dès le premier examen des documents : la densité, l'intrication et l'irrégularité des structures injectées, par rapport aux documents normaux. Ces modifications doivent être analysées aux différents niveaux de division de l'arbre biliaire, comparativement avec les documents normaux.

a) Les gros troncs, canaux, hépatiques, sectoriels, segmentaires présentent une répartition topographique normale.

Dans les cirrheses hypertrophiques, leur calibre subit une diminution progressive à chaque division; leurs bords sont dans l'ensemble réguliers et parallèles; comme dans un foie normal.

Dans les cirrheses atrophiques, on note des irrégularités de calibre, des sinuosités, des coudures; certains présentent des dilatations ampullaires; d'autres ont un calibre égal ou supérieur à la branche mère. Ces modifications sont d'autant plus marquées que l'atrophie est plus importante: dans notre matériel, elles sont maxima dans un foie de cirrhose de LAENNEC, pesant 650 grammes.

b) Les fines branches de division segmentaire, les canaux portaux au-delà de la quatrième division sont modifiés dans tous les types de cirrheses constituées. Ils présentent :

- une augmentation numérique

- des modifications de trajet : les petits canaux portaux naissent des branches segmentaires, sous un angle variable aigu ou obtu, rarement à angle droit; leur trajet est tortueux, présentent des changements brusques de direction; certaines branches très longues, dépassant 1 centimètre semblent poursuivre leur trajet filiforme et sinueux, dans le parenchyme hépatique, et réalisent parfois de larges arcades anastomotiques à grand rayon dont il n'a pas été vu d'exemple dans notre matériel normal.

- des modifications de calibre, des rétrécissements segmentaires étagés suivis de distension, donnent des aspects moniliformes aux canaux portaux et aux dernières branches de division segmentaires, parfois le rétrécissement est plus long, réalisant une sorte de défilé de 5 millimètres ou plus, reliant des segments dilatés. Il faut tenir compte dans l'interprétation des images, des défauts de remplissage mais la comparaison avec les canaux biliaires normaux, montre bien qu'il s'agit là de remaniements pathologiques.

- des anomalies de terminaison ; certains canaux semblent se terminer brutalement, formant parfois une petite image ampillaire; la plupart se résolvent dans un fin chevelu; on ne retrouve plus les terminaisons rectilignes et régulières habituellement observées dans le foie normal .

c) A l'échelon ductulaire : contrairement à ce qui se passe dans un foie normal, on obtient ici avec une certaine régularité l'injection du secteur ductulaire. Nous pensons, pour notre part, que le diamètre augmenté des structures biliaires pathologiques, leur lumière plus grande que celle d'un ductule normal, l'existence d'une barrière résistante, réalisée par la fibrose périductulaire, permettant l'injection de ce secteur, par ailleurs difficile à obtenir dans un foie normal, avec les substances radio-opaques utilisées.

Ces faits doivent être présents à l'esprit dans l'interprétation comparative des résultats.

Cependant, on peut retenir de l'examen d'agrandissements radiographiques :

- l'existence d'une brusque réduction de calibre, entre les plus fines branches de l'arbre biliaire portal et le réseau néoductulaire.

- L'injection au-delà de l'arbre portal de structures, en continuité avec le système biliaire, mais pathologiques par leur tracé irrégulier, pelotonné, en tire-bouchon, leur résolution en un fin réseau inextricable.

L'analyse des agrandissements photographiques montre l'existence de nombreuses anastomoses : Il est certain qu'il est souvent difficile du fait de l'épaisseur des tranches radiographiées, de distinguer ce qui est anastomose, et ce qui est superposition; il semble cependant exister une continuité entre les réseaux néoductulaires d'un axe portal à un autre, parfois fort éloigné. En maints endroits, le réseau néoductulaire dessine nettement les nodules qui apparaissent en négatif.

Ces faits seront contrôlés par l'examen des coupes épaisses :

2°) Au cours des cirrhoses débutantes :

- l'arbre biliaire est normal dans notre cas de cirrhose débutante, avec stéatose.

- seules les plus fines branches portales apparaissent pathologiques. Leur calibre est régulier; le tracé normal, leur terminaison souvent rectiligne, comme dans notre matériel normal, mais leur nombre semble augmenté.

3°) Notre cas d'hépatite cirrhogène n'a pas été injecté.

- Les moules plastiques

L'étude des moules plastiques à la loupe binoculaire et l'examen des agrandissements photographiques corroborent les données des radiographies.

L'étude comparative des moules normaux montre bien la richesse étonnante de l'arbre biliaire intra-hépatique, au cours des cirrhoses communes.

Comme pour le minium, le rhodopas n'injecte pas les structures dont la lumière est inférieure à 15 mm : seul est donc intéressé par cette section, l'arbre biliaire portal, satellite de l'arbre veineux porte.

Cette étude confirme :

- les modifications de trajet et de calibre des gros troncs dans les cirrhoses atrophiques,

- la disposition topographique peu modifiée, des grosses branches de division, jusqu'au niveau de la quatrième division. On note simplement la fréquence des divisions précoces des branches segmentaires.

- surtout l'augmentation numérique, les modifications considérables de trajet et de calibre, les anomalies de terminaison des petits canaux portaux qui paraissent se résoudre en un chevelu inextricable.

Coupes histologiques et coupes épaisses

1°) Au cours des cirrhoses évoluées

a) Coupes histologiques

- Au sein des espaces portes, les canaux biliaires présentent une morphologie normale, sont bordés par un épithélium cylindrique à noyau basal, à cytoplasme clair, à bordure apicale mucosale soulignée par le PAS. Seul leur nombre au niveau des petits espaces portes paraît augmenté : on peut en noter 3 à 6, voir plus, au sein d'un même espace porte de petit calibre.

D'autre part on voit parfois des bouquets de structures biliaires de la taille de petits canaux portaux, mais non strictement satellites d'un axe vasculaire; ces aspects doivent être distingués d'incidences de coupes particulières; en effet sur une lame donnée, on peut retrouver plusieurs coupes côte à côte d'un même canal dont les sinuosités sont fréquentes.

- Au sein des septas fibreux, autour des nodules d'une part, autour des espaces portaux d'autre part, existent de nombreuses structures épithéliales tubulaires. Ces structures semblent bien répondre à des faits morphologiques différents.

On retrouve dans les cirrhoses évoluées surtout en périphérie des nodules atrophiques, des alignements cellulaires pseudotubulaires, intriqués, faits surtout de cellules étirées ou cubiques dont certains ont gardé les caractères cytoplasmiques et nucléaires de l'hépatocyte, d'autres ont un noyau picnotique, d'autres enfin, le noyau dense central, et le cytoplasme clair de la cellule biliaire.

On note sur les préparations, la fréquence des sections longitudinales plus ou moins longues, ramifiées, la rareté des sections transversales. La plupart de ces structures n'ont pas de lumière vraie.

Dans un de nos cas de cirrhose micronodulaire typique, la majorité des nodules présente cet effritement en périphérie, dans la sclérose. Il n'y a par contre dans les septas fibreux que peu de structures biliaires typiques.

A côté de ces structures, on rencontre des éléments franchement tubulaires, munis d'une lumière, bordés par un épithélium biliaire. Les structures sont le plus souvent disposées en couronne périportale. Les caractères cytologiques sont variables

De longue date, les auteurs classiques en ont fait l'inventaire : certains de ces caractères sont ceux d'une cellule hépatique (cytoplasme granuleux, légèrement basophile, noyau clair et nucléolé); d'autres sont ceux de la cellule biliaire (surtout la présence d'une membrane basale PAS positive); des cellules de caractère différents peuvent se succéder au sein de la même structure.

Surtout dans notre matériel, ces caractères ne sont pas les mêmes suivant le type de cirrhose étudié :

- dans les cirrhoses évoluées ; stabilisées peu actives, ces cellules apparaissent plus plates, à noyau dense, à cytoplasme peu abondant et clair ; la lumière est variable, rarement large, souvent punctiforme, son contour est, en règle, régulier.

Ces structures sont très proches des ductules normaux. Peut-être parfois la lumière est plus irrégulière, le noyau présente un nucléole. Ces aspects sont le plus souvent rencontrés dans notre matériel, fait surtout de cirrhoses septales diffuses, d'origine nutritionnelle.

- Dans notre cas d'hépatite cirrhogène de l'enfant, les caractères cytologiques de ces structures paraissent totalement différentes des cellules biliaires, typiques des canaux portaux non remaniés. Leur diamètre est plus grand, leur lumière large, dentelée, est bordée de cinq à vingt cellules ; le noyau de ces cellules est plus grand, plus clair, vésiculeux, présente constamment un nucléole le cytoplasme est abondant, granuleux et faiblement basophile. Sur les colorations par le PAS, de nombreux granules intracytoplasmiques prennent une teinte rouge vif, comparable aux plasmocytes de l'infiltrat inflammatoire.

Les thrombi biliaires nombreux dans la lumière sont aussi nettement PAS positifs ; dans les lumières néoductulaires ne présentant pas de thrombi biliaires, on note la présence d'une substance amorphe, ayant les mêmes affinités tinctoriales que les granules cytoplasmiques.

- La topographie de ces éléments est variable : soit péri portale, soit péri-nodulaire.

La présence de plages de structures tubulaires arrondies ou ovulaires, intriquées avec des cellules inflammatoires, des fentes vasculaires, doit être notée il semble que certains de ces aspects puissent être constitués par la coupe tangentielle d'un nodule ; la présence de quelques hépatocytes en leur centre peut permettre de les reconnaître ; d'autres sont faits de bouquets de petites structures biliaires, tout à fait typiques, bordées de membranes basales, intriquées avec des éléments inflammatoires et vasculaires.

- Enfin, sur nos préparations colorées par le PAS, notre première catégorie de structures tubulaires semble le plus souvent dépourvue de membrane basale ;

par contre les structures franchement tubulaires, quelque soit la variabilité de leurs caractères cytoplasmiques, sont, dans la règle, munies d'une basale.

Ces faits demandent à être confrontés avec les données topographiques.

Dès l'examen des coupes histologiques, un grand nombre de ces structures paraissent contenir de l'encre de chine. D'autres par contre, ne sont pas injectées.

b) Coupes épaisses

L'examen des coupes épaisses corrobore et précise les documents radiographiques et les données histologiques.

- On note une augmentation du nombre des canaux portaux, au sein d'une même triade portale; ils se disposent parallèlement, tissent souvent des anastomoses autour des veines portes préterminales et terminales; leur tracé est souvent irrégulier présente des rétrécissements segmentaires; il existe des anastomoses entre canaux portaux voisins, sous forme parfois de longues arcades anastomotiques; certaines branches terminales sont très longues, dépassent 50 μ , poursuivant leur tracé sinueux dans le parenchyme. Sur les coupes, on note parfois la présence de structures ductulaires en plein parenchyme, accompagnées en règle d'une mince gaine conjonctive et d'une artériole, parfois isolées ;

- L'injection ductulaire par l'encre de chine, poussée par le minium, permet de préciser les modifications suggérées par l'analyse des radiographies.

On peut observer dans tous les cas de cirrhoses confirmées, l'existence d'un plus grand nombre de structures tubulaires injectées, que ne le laisseraient prévoir les théories classiques.

Ces structures apparaissent très sinueuses, tortueuses, repliées sur elles-mêmes; elles présentent de nombreuses irrégularités de trajet, de calibre, jamais rencontrées dans un foie normal; elles se disposent parfois en bouquets, en spirales, en tire-bouchon, en pelotes inextricables, en fin de course d'un petit canal portal.

- Elles comportent de nombreuses anastomoses qui en font un véritable réseau continu d'un espace porte à un autre, se disposent parfois comme les mailles d'un filet, autour de certains nodules.

- Leur topographie est celle du secteur ductulaire, entre le secteur biliaire de l'arbre veineux portal, et le secteur canaliculaire intranodulaire. La continuité de ce réseau enchevêtré avec les voies biliaires portales est prouvée par l'injection il existe par ailleurs de nombreux points de contact avec les nodules.

Ces jonctions avec les hépatocytes, mieux repérés sur les coupes histologiques fines, sont-elles la visualisation du fait de la sclérose des canaux de HERING préexistants, dont on a déjà signalé qu'ils étaient en fait plus nombreux sur les documents injectés mêmes normaux ? Ou bien ont-elles la signification de jonctions néoformées ?

Nous discuterons ultérieurement la signification de tels faits.

Il n'a été noté dans notre matériel aucune différence significative, entre les cirrhoses septales diffuses et les cirrhoses post-nécrotiques; peut-être dans ces dernières, les structures sont-elles plus nombreuses ? En fait, leur nombre est d'autant plus grand que la plage scléreuse qui les accompagne est plus large.

Des canaux sous-capsulaires injectés ont été retrouvés sur les documents pathologiques, comme sur les documents normaux : ils présentent des anomalies de trajet : leur tracé épouse les nodules superficiels; ils semblent plus nombreux dans les plages de fibrose sous-capsulaire; mais la fréquence des anomalies ne permet pas de conclure à leur caractère pathologique.

2°) Au cours des cirrhoses débutantes

Dans notre cas de cirrhose débutante, avec stéatose massive injectée.

a) Sur les coupes histologiques

On note l'existence de plages de structures tubulaires, dans les plages scléreuses les plus larges; ces structures sont peu nombreuses dans les septas fibreux les plus fins. Elles sont bordées par des cellules de type biliaire; certaines cependant

ont un cytoplasme plus abondant, finement granuleux; le nucléole est plus fréquent parfois ces cellules apparaissent franchement "hépatoides"; mais la présence d'encre de chine apporte la preuve de leur continuité avec l'arbre biliaire.

D'autre part on note l'injection possible à partir de ces structures de canalicules. Parfois l'encre de chine arrive au contact de thrombi biliaires intra-parenchymateux.

b) Sur les coupes épaisses

L'examen montre au niveau de l'ensemble de l'arbre biliaire injecté :

- l'absence de modification de trajet, de calibre
- l'existence, au sein des fines lames scléreuses, de canaux biliaires présentant un tracé régulier, avec une répartition et un développement normal dans l'espace. Seuls les canaux des petits espaces portes apparaissent plus nombreux et présentent des anastomoses; les canaux biliaires se résolvent dans un réseau néoductulaire plus régulier, moins dense que dans les cirrhoses évoluées, on n'y retrouve pas les aspects de paquets compacts, de pelotes, habituels dans les cirrhoses plus évoluées.

Rapports des structures biliaires intra-hépatiques pathologiques, avec les autres remaniements du foie cirrhotique

1°) Rapports avec les différents types de nodules

L'étude de l'angioarchitecture du foie cirrhotique par les techniques d'injection vasculaire, permet de distinguer, parmi les nodules présentant des signes de régénération, trois types de nodules (CAULET et DIEBOLD 1964) :

- Les premiers, sans axe porte, sont caractérisés par un double diastasis inter sinusoidal, et inter sinusoidal sus-hépatique (nodule de régénération).
- les seconds centrés par un axe porte, ne présentent qu'un diastasis inter sinusoidal-sus-hépatique (nodules de réparation).
- les derniers enfin comportent plusieurs axes portes et veinules sus-hépatiques.

Leur caractère commun est leur drainage anormal, dans le lacis vasculaire intrascléreux aux conditions circulatoires défectueuses.

La qualité et la nature du drainage biliaire de ces différents types de nodules sont difficiles à préciser. Les branches ductulaires et néo-ductulaires injectées par l'encre de chine apparaissent sur les coupes épaisses refoulées, dissociées par les nodules expansifs; souvent elles les moulent, en épousent la forme, les contournent comme les mailles d'un filet. L'existence de connection, à la fois avec l'arbre biliaire et avec les travées hépatiques; montre la persistance d'une continuité anatomique.

L'examen comparatif des coupes épaisses et des coupes histologiques, permet dans une certaine mesure de préciser les connections avec l'arbre biliaire des trois types de nodules.

a) Les nodules de régénération, privés d'axe porte, gardent de nombreux points de contact avec le lacis ductulaire intrascléreux, sans qu'il y ait de disposition franchement pédiculaire.

b) Les nodules de réparation conservent une double connection, d'une part avec les canaux biliaires normaux, présents au sein de la triade portale axiale, d'autre part avec le lacis néoductulaire; les néoductules y sont rares.

c) Le troisième type de nodules représentent des portions de parenchyme hépatique, ayant conservé une vascularisation normale, garde un système de drainage biliaire normal, sauf en périphérie ou, dans la sclérose, les mêmes lésions sont notées que pour les autres types de nodules.

2°) Rapports avec l'infiltrat inflammatoire

Dans les lames porte-vaisseaux que constituent les septas fibreux on retrouve dans une proportion variable, suivant le type histopathologique, un infiltrat cellulaire, à prédominance lymphoplasmocytaire. Sa signification est mal connue, vraisemblablement non univoque.

Les polymucléaires sont en règle peu nombreux; leur abondance évoque un processus de cholangite avec péricholangite surajoutée. Le plus souvent l'infiltrat

cellulaire est diffus, en nappe, fait essentiellement de petits lymphocytes. Ailleurs l'infiltrat est plus dense, réparti en plages lymphoplasmocytaires, engainant littéralement des bouquets de structures néoductulaires; on note plus rarement, au sein de ces infiltrats une organisation folliculaire.

Cette répartition de l'infiltrat inflammatoire semble plus fréquente dans les cirrhoses post-nécrotiques. La population cellulaire est par ailleurs faite surtout de plasmocytes et de proplasmocytes; ces cellules tranchent aisément par leur cytoplasme basophile, leur forme ovulaire, leur noyau excentré, leur chromatine en motte, leurs granules PAS positifs.

Parfois les lymphocytes s'infiltrant entre la basale et l'épithélium, voire entre les cellules épithéliales, ou dans la lumière, il existe un contact étroit entre les néoductules et les cellules lymphoplasmocytaires.

Topographiquement, l'infiltrat interstitiel et la réaction ductulaire semblent avoir partie liée.

3°) Rapports avec les vaisseaux

a) Au niveau des espaces portes, les canaux biliaires restent satellites de l'axe veineux. On note seulement leur plus grand nombre et la fréquence des anastomoses dont certaines sont péri-veineuses.

Par ailleurs, on voit en pleine plage de sclérose, des bouquets de structures biliaires dont la taille est à l'échelle des canaux portaux, et apparemment non satellites d'un axe veineux porte. Il semble pouvoir exister par endroits une certaine divergence entre l'arbre veineux portal et l'arbre biliaire, à l'échelon du petit canal portal.

b) A l'échelon ductulaire, les remaniements du foie cirrhotique comportent constamment une réduction du lit portal, une réduction du lit sous-hépatique une hypervascularisation artérielle d'autant plus importante que la sclérose est plus abondante, le développement d'un lacis angiomateux intrascléreux injecté préférentiellement par l'artère hépatique.

Il semble exister un parallélisme entre l'importance de la sclérose, le développement du lacis angiomateux et le nombre des structures néo-ductulaires. Ils sont maximum dans les cirrhoses à larges bandes scléreuses.

La fibrose périductulaire est constante : il y a une augmentation numérique des fibres réticuliniques et collagènes, qui prennent une disposition concentrique entre la membrane basale et les capillaires.

Dans notre cas, doublement injecté par l'artère hépatique et le cholédoque, nous retrouvons de nombreuses fentes vasculaires injectées par l'encre de chine, littéralement adossées à la membrane basale des structures biliaires pathologiques.

R E S U M E

I - Ces remaniements intéressent inégalement les différents segments de l'arbre intra-hépatique :

A - Au niveau des gros troncs : les modifications de trajet et de calibre paraissent surtout nettes dans les cirrhoses atrophiques.

B - Au niveau des canaux portaux, les modifications morphologiques intéressent essentiellement les petits canaux : au-delà de la quatrième division on observe :

- des lésions destructrices avec disparition de certains canaux dans la sclérose
- des anomalies de trajet et de calibre, avec des sinuosités, des rétrécissements segmentaires, des structures biliaires refoulées par les nodules,
- des anomalies de terminaison avec brusque réduction de calibre, aspect touffu, résolution des canaux terminaux et un fin réseau, bien différent du mode de terminaison rectiligne et terminal des canaux portaux normaux.

- Enfin, une augmentation numérique : 6 à 10 canaux biliaires accompagnent souvent une veine porte terminale; par ailleurs, on peut observer au sein des plages de sclérose, des bouquets de structures biliaires, de type portal, non strictement satellites d'une branche de la veine porte.

Ces modifications sont constantes au cours de tous les processus cirrhogènes lentement installés.

C - A l'échelon ductulaire

1°) L'étude des coupes épaisses, avec injection d'encre de chine, poussée par le minium, montre plusieurs faits :

- l'existence d'un grand nombre de structures nouvellement apprues en continuité avec l'arbre biliaire portal, puisqu'elles sont injectées,
- la présence de nombreuses irrégularités de trajet et de calibre, au niveau de ces structures,
- leur disposition topographique périportale en couronne ou en bouquets en fin de course d'un petit canal portal, parfois périnodulaire,
- l'existence de nombreuses anastomoses qui dessinent un lacis intrascléreux, souvent inextricable.

2°) Fait capital : ces techniques apportent la preuve d'une continuité anatomique :

- entre les différents réseaux périportaux
- avec les canalicules intranodulaires
- avec les voies biliaires excrétrices.

Ces constatations topographiques permettent de définir ces structures tubulaires de type biliaire, intégrées à l'arbre de drainage biliaire comme des structures "néoductulaires" en dehors de toute considération histogénétique.

Nous n'avons pas relevé de différences significatives entre les types histopathologiques des cirrhoses de notre matériel. Les plus fines voies biliaires intra-hépatiques sont intéressées par ces remaniements pathologiques, dès l'apparition des lésions cirrhotiques débutantes. Les cirrhoses post-nécrotiques, quelle que soit l'étiologie, présentent les modifications les plus importantes.

II - Les rapports de ces structures biliaires pathologiques ont été étudiés :

A - Rapports avec les nodules :

Les nodules ayant conservé un ou plusieurs espaces portes, sont drainés par les canaux biliaires appartenant aux triades axiales et par la périphérie, par l'intermédiaire du réseau néoductulaire intrascléreux.

Les nodules coupés de toute vascularisation normale se drainent exclusivement dans le réseau néoductulaire.

B - Rapports avec l'infiltrat inflammatoire :

Les structures néoductulaires sont constamment accompagnées par un infiltrat inflammatoire, à prédominance lymphoplasmocytaire; il est, soit diffus dans les septas fibreux, soit disposé en plages denses intriquées avec les éléments biliaires. Cet infiltrat manque au contact des canaux portaux.

C - Rapports avec les vaisseaux :

L'apparition de ces nouvelles structures biliaires est parallèle au développement du lacis intrascléreux; les plexus périductulaires paraissent très développés.

B - RECONSTRUCTIONS GRAPHIQUES

6 reconstructions ont été réalisées par la méthode des projections, soit dans le plan des coupes, soit dans un plan perpendiculaire au plan des coupes de manière à dérouler le mieux possible l'ensemble des structures. Le grossissement est de 300 x. Les coupes ont été colorées par le P.A.S. Safran. Les blocs inclus dans la paraffine ont été coupés à 10 μ .

Les anastomoses situées dans un plan supérieur ou inférieur à la zone reconstruite sont figurées sur les schémas en pointillé.

I - Reconstruction n° 1 :

Hépatite cirrhogène d'un enfant de 2 ans. G 300 x

4 reconstructions partielles ont été réalisées :

- Reconstruction d'un gros canal portal dans un plan perpendiculaire au plan des coupes
- Reconstruction dans le plan des coupes du canal E
- Reconstruction partielle
- Reconstruction partielle

1°) Reconstruction I - 1

Nous avons suivi sur une distance de 500 μ le gros canal portal A d'un calibre de 55 μ environ. Sur cette distance trois espaces portes se réunissent en un seul; chacun des espaces portes comporte un raneaux veineux, une artériole, en règle deux canaux biliaires; ces canaux reçoivent des branches ductulaires suivant un angle variable et un espacement moyen de 40 à 60 μ .

A chaque carrefour biliaire les canaux subissent une augmentation régulière de calibre de 55 μ à 120 μ .

2°) Reconstruction N° I - 2

Le caractère favorable de l'incidence de coupe du canal E se jettant dans A à hauteur du carrefour A - D a permis une reconstruction précise des branches ductulaires et du réseau néoductulaire.

Son trajet est rectiligne, son diamètre de 33 µ environ, il est accompagné d'un rameau de la veine porte; sa longueur est de 1 mm. Il naît au niveau d'un riche réseau anastomotique de structures tubulaires qui tendent à prendre une disposition périportale au canal E. Ce réseau est fait de structures d'un diamètre variable, creusées d'une lumière souvent plus large que celle d'un ductule, bordées de 10 à 20 cellules. De nombreuses structures sont distendues par de volumineux thrombi biliaires P.A.S. positifs - Ce réseau forme un véritable labyrinthe rendant difficile une reconstruction précise; les anastomoses sont inénumérables.

Fait capital, ce réseau forme une véritable gaine périportale. Les connections avec le canal E sont au nombre de 8, régulièrement disposées; elles se font par l'intermédiaire de structures ductulaires d'un diamètre de 15 µ environ.

3°) Reconstruction n° 1 - 3

Reconstruction partielle dans le plan des coupes. Rapports du canal C avec le réseau néoductulaire.

C est relié au réseau périportal par un rameau biliaire (g) de 20 µ de diamètre environ.

4°) Reconstruction n° 1 - 4

Reconstruction partielle dans le plan des coupes. Rapports du canal portal D avec le réseau périportal.

D reçoit deux branches ductulaires réunies par un court tronçon commun avant l'abouchement dans le canal portal.

Ces deux branches (f) naissent au sein d'un réseau anastomotique en continuité avec les structures tubulaires disposées autour de E et de C; cette continuité est réalisée par une arcade anastomotique enjambant le canal portal E.

La réunion A-D figurée sur la reconstruction indique le plan de celle-ci par rapport au schéma précédent.

II - Reconstruction n° II

Cirrhose septale diffuse.

Reconstruction dans le plan des coupes. G 300 x

Nous avons reconstruit sur I80 mu un bouquet de structures tubulaires littéralement enchassées dans un nid parenchymateux et cherché les rapports topographiques avec un canal portal voisin. Ces structures tubulaires, qui présentent de nombreux points de contact avec les hépatocytes, sont reliées entre elles par de nombreuses anastomoses qui en font un véritable labyrinthe.

En (a) ce réseau donne naissance à une branche ductulaire drainée par le canal portal B.

B rejoint A, gros canal portal d'un calibre de 75 mu environ.

III - Reconstruction n° III

Cirrhose post-nécrotique

Reconstruction graphique dans le plan des coupes G 300 x

3 canaux ont été reconstruits sur I80 mu A, B, C.

A, 75 mu de diamètre, suit un trajet régulier et se divise en 2 branches A' et A'', 25 mu, a été suivi sur les coupes sériées : il se perd dans la sclérose 70 mu après sa naissance; A', 40 mu, suit un trajet très sinueux et prend contact avec les hépatocytes.

B, 50 mu de diamètre, reçoit 4 branches ductulaires (a) (b) (c) (e)

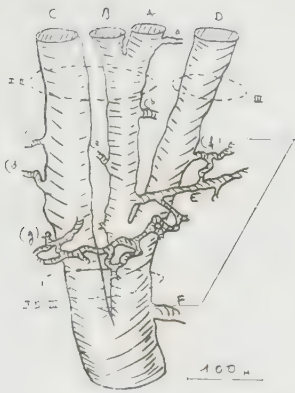
- (a) forme une arcade anastomotique de 250 mu environ

avec une branche de calibre analogue de l'espace porte C

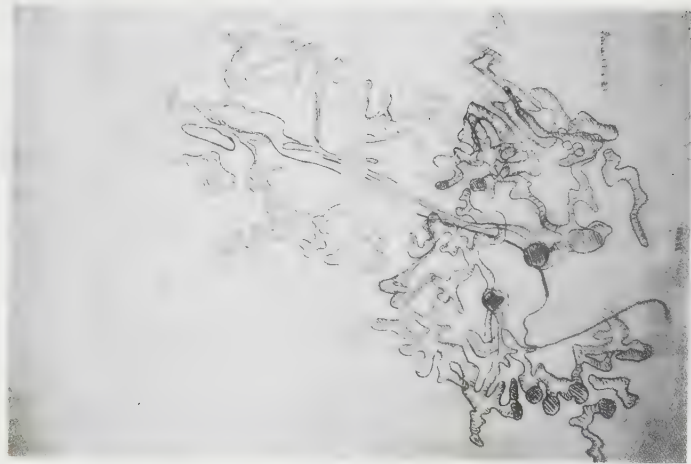
- (e) forme une boucle anastomotique

- (b) et (c) naissent au sein d'un réseau tubulaire très complexes dont la plupart des éléments se perdent dans la sclérose.

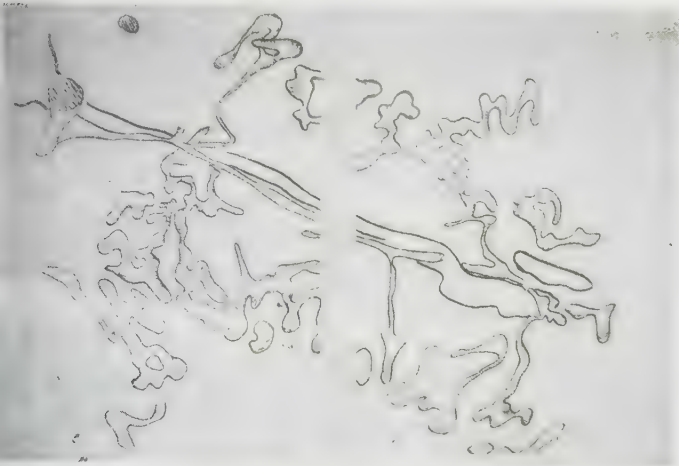
PLANCHE I



Reconstruction n° I₁ - Hépatite cirrhogène.
Reconstruction dans un plan perpendiculaire
au plan des coupes.



Reconstruction I. Reconstruction
dans le plan des coupes du Canal E.
Superposition des schémas I₂, 3, 4.



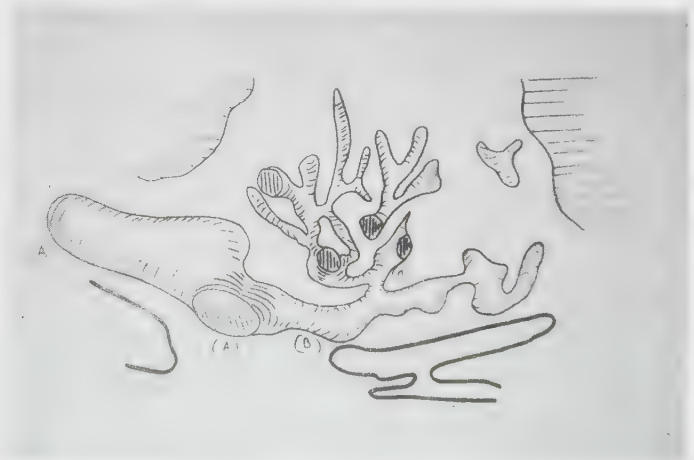
Reconstruction n° I₂



Reconstruction n° I₃
Rapports du canal C avec
le réseau néoductulaire.



Reconstruction n° I₄
Rapports du canal D
avec le réseau néoductulaire



Reconstruction n° II
Cirrhose septale diffuse débutante.
Nombreuses structures tubulaires
anastomosées, en connection avec
un canal portal

EN RESUME

Les reconstructions graphiques corroborent les constatations faites sur les documents obtenus par les techniques d'injection.

A - Les canaux portaux

- Certains apparaissent normaux dans leur répartition topographique mais étirés, sinueux, refoulés par les nodules en expansion, rapprochés les uns des autres par la sclérose; ces modifications de trajet peuvent donner sur une seule coupe de faux aspects de multiplication.

- D'autres disparaissent dans la sclérose.

- D'autres présentent une augmentation numérique vraie, surtout dans les cirrhoses septales diffuses et post-nécrotiques constituées.

- Cette hyperplasie n'est pas retrouvée dans notre cas d'hépatite cirrhogène de l'enfant où les canaux biliaires portaux paraissent normaux.

B - A l'échelon ductulaire

Il existe un grand nombre de structures tubulaires intégrées à l'arbre biliaire. L'étude des reconstructions montre en effet ;

- la complexité des anastomoses

- l'existence de canaux biliaires de communication avec les canaux portaux

- la disposition périportale de ces structures soit en couronne soit en bouquets parfois étalés à la surface des nodules

- la fréquence des anastomoses d'un axe porte à un autre sous la forme soit d'un réseau continu soit d'arcades anastomotiques.

C - Ainsi : La confrontation de ces différentes techniques montre l'existence d'un ensemble de structures anastomosées en continuité d'un espace porte à un autre et avec les voies biliaires portales, leur topographie est jonctionnelle entre le secteur biliaire canaliculaire et le secteur portal.

DISCUSSION ET INTERPRETATION DES RESULTATS

Le remaniement pathologique de l'arbre biliaire intra-hépatique, au cours des cirrhoses communes, intéresse essentiellement les canaux biliaires, au-delà de la quatrième division, c'est-à-dire à partir du petit canal portal.

En dehors de toute considération histogénétique, l'analyse essentiellement topographique des agrandissements photographiques des coupes épaisses éclaircies des coupes histologiques et des reconstructions graphiques, permet d'opposer deux faits histopathologiques différents :

- les modifications du petit canal portal
- les modifications observées à l'échelon ductulaire

Ces faits seront successivement discutés.

Nous envisagerons ensuite à la lumière des faits expérimentaux, leur signification histogénétique et fonctionnelle.

I - LES MODIFICATIONS PATHOLOGIQUES DES PETITS CANAUX PORTAUX

Certains disparaissent dans la sclérose et sont coupés de leurs connexions parenchymateuses. BUYSENS (1962) avait déjà signalé de tels faits. Seules les reconstructions permettent d'en faire la preuve.

D'autres subissent des modifications de calibre, présentent des rétrécissements segmentaires, des dilatations, des changements brusques de direction.

Ceci est net tant sur les radiographies que sur les coupes épaisses.

La part éventuelle des rétractions au cours des manipulations est aisément éliminée par l'examen comparatif des documents normaux. Le rôle des rétractions cicatri-

cielles de la sclérose mutilante, est certain mais ne semble pas tout expliquer; certaines structures biliaires injectées présentent un long trajet sinueux, intra-parenchymateux, dépassant 1 millimètre, ces canaux forment des vrilles, des torsades les canaux normaux ne dépassent qu'exceptionnellement 100 à 300 μ .

Enfin, il existe une augmentation du nombre des petits canaux portaux ; il faut tout d'abord éliminer les fausses images dues à la présence de plusieurs coupes d'un même canal, sur une même préparation : leur trajet tortueux se prête à ces aspects. D'autre part, l'aspect normal des canaux biliaires, au niveau des axes portes des nodules de réparation, peut servir de référence. Au niveau des triades isolées dans la sclérose, on note souvent la présence de trois à cinq canaux biliaires satellites d'une branche terminale de la veine porte; normalement ces canaux sont au nombre de deux ou trois.

L'histogénèse de tels aspects apparaît simple; il semble bien qu'il y ait prolifération à partir des canaux préexistants. Cette prolifération explique la richesse des structures injectées, tant sur les radiographies que sur les moules plastiques. Ces canaux proliférés s'accompagnent d'une fibrose collagène de disposition concentrique et engainante. On ne retrouve pas d'infiltrat inflammatoire à leur niveau.

Sur les coupes éclaircies, de nombreuses anastomoses ont été notées. La structure histologique de ces canaux biliaires est faite d'un épithélium cylindrique haut, mucosécrétant, adossé à une basale réticulinique PAS positive.

II - LES REMANIEMENTS A L'ECHOLON DUCTULAIRE SONT D'INTERPRETATION PLUS DIFFICILE

1°) L'étude des injections et des reconstructions montre :

- La persistance, au niveau des axes portaux, des nodules ayant conservé une vascularisation portale, des structures biliaires normales, présentant des jonctions normales avec les hépatocytes.

- L'existence dans tous les types de cirrhoses, au sein des septa fibreux de nombreuses structures tubulaires, intégrées à l'arbre de drainage biliaire, puisqu'elles sont injectées par la voie biliaire principale, et qu'elles gardent des connexions avec les travées hépatiques.

L'examen des agrandissements photographiques et des coupes épaisses montre de nombreuses anastomoses dont la disposition est précisée par les reconstructions. Celles-ci montrent l'existence, entre les canalicules inter-hépatocytaires et l'arbre portal, d'un véritable labyrinthe de structures tubulaires; ce lacis intrascléreux qui a gardé une continuité avec les canaux biliaires portaux, réalise souvent de nombreuses anastomoses d'un espace porte à l'autre.

2°) L'étude comparée des coupes histologiques, des colorations spéciales, surtout des colorations des basales et des données topographiques, permettent d'ébaucher de démembrement des structures épithéliales tubulaires, observées sur les préparations histologiques, depuis les premiers auteurs (CORNIL, RANVIER, GERAUDEL).

Il semble que l'on puisse individualiser deux types de structures tubulaires :

a) Les premières comportent à l'évidence des faits de transition. Leur continuité avec les lames hépatiques, leur disposition trabéculaire, bien mise en évidence sur les coupes sériées, l'absence de lumière, l'absence de basale, l'alternance au sein d'une même structure de cellules de type biliaire et de cellules de type hépatique, en font des structures régressives. Ceci montre bien qu'il ne s'agit que rarement de structures tubulaires possédant une lumière, mais le plus souvent de lames hépatiques dissociées et fragmentées par la sclérose. ELIAS (1955) a donné des schémas tridimensionnels de ces faits. L'existence de ces aspects morphologiques est reconnue par la plupart des auteurs.

Ces structures se disposent, en règle, en périphérie des nodules atrophiques surtout dans les cirrhoses évoluées.

BUYSENS, après HERXHEIMER, insiste sur la fréquence de cette disposition et de la rareté des structures tubulaires, autour des nodules hypertrophiques, présentant des signes francs de régénération.

Deux faits capitaux semblent pouvoir aider à définir ces structures :

- d'une part, l'absence sur les reconstructions, de connections avec l'arbre biliaire. Elles ne paraissent pas intégrées à l'arbre biliaire.

Ces faits appellent cependant d'autres confirmations : la technique utilisée dans le présent travail, l'épaisseur des coupes à 10 μ , bien adaptées à l'étude des connections avec les canaux portaux, ne donnent pas entièrement satisfaction, pour l'étude de ces structures et de leurs rapports avec les hépatocytes.

Celle-ci est rendue d'autant plus difficile que ces alignements cellulaires se perdent le plus souvent dans la sclérose.

- d'autre part, il semble bien que ces structures ne possèdent pas de basale PAS positive ; cette substance rend encore plus difficile leur repérage sur les coupes sériées.

b) A l'opposé quel que soit le stade évolutif, le type histopathologique, un grand nombre de ces structures tubulaires anastomosées gardent des connections avec l'arbre biliaire. Ces structures peuvent être nommées "néoductules", puisqu'elles participent à l'augmentation du lit biliaire intrahépatique, à l'échelon jonctionnel entre les secteurs canaliculaires et portal. Ce terme ne préjuge nullement d'une histogénèse; sa signification reste purement topographique.

On peut regretter que ce terme de néoductule participe d'une double éthymologie grecque et latine; cependant le précédent constitué par l'emploi de "néocanalicules", le risque de confusion lié à ce terme, puisqu'il fait référence pour la plupart des auteurs, aux fins conduits interhépatocytaires, l'absence enfin de nomenclature universellement admise, nous amènent à garder ce terme en attendant une nomenclature meilleure.

Cette définition topographique est importante car les caractères structuraux des cellules néoductulaires apparaissent variables, avec le type histopathologique.

Nous avons envisagé dans l'étude morphologique^U les principales images rencontrées sur les coupes histologiques. La signification de ces faits morphologiques paraît mal connue. Il est probable qu'ils correspondent à des situations pathologiques différentes, ou à des moments différents dans le développement du processus cirrhogène.

Ils ne peuvent à eux-seuls suffire pour étayer une hypothèse histogénétique.

Nous avons noté, dans nos reconstructions, des cellules de type "hépatofide" à cytoplasme abondant et granuleux s'intercaler entre des cellules biliaires, dans une structure intégrée à l'arbre de drainage biliaire. L'interprétation de ces images est difficile, mais il est certain que ces faits doivent être distingués d'authentiques images de dédifférenciation des travées hépatiques.

Seules les données topographiques le permettent.

Dans ce travail, nous retiendrons au titre de leur définition :

- la présence d'une membrane basale

- la persistance d'une double continuité avec le canalicule d'une part, avec le canal portal d'autre part, qui en fait des éléments intégrés à l'arbre de drainage biliaire. Ces faits suffisent à définir ces structures pathologiques, quelle que soit leur histogénèse, comme les structures néoductulaires.

3°) Signification des rapports des structures tubulaires avec les autres éléments du processus cirrhotique

a) Rapport avec les nodules

Les connections des nodules cirrhotiques avec les structures biliaires injectées ont été exposées de manière analytique. Ces données doivent être reprises. Nous avons signalé le nombre considérable des images de jonction aisément repérées à la périphérie des nodules, quel que soit leur type. Les jonctions sont pour une part de vrais canaux de HERING, persistant dans la sclérose; mais la plupart présente une disposition et des caractères cytologiques différents des jonctions normales. Elles répondent pour certaines aux lames hépatiques, dédifférenciées dans la sclérose.

Pour les autres, elles répondent aux jonctions avec les néoductules objectivés sur les coupes épaisses et les coupes histologiques, par la présence d'encre de chine. La plus grande prudence doit être observée dans l'interprétation de ces faits.

- d'une part, la réalité d'une continuité anatomique prouvée par l'injection des nodules par l'encre de chine, ne signifie pas pour autant qu'elle réalise une jonction fonctionnelle.

- D'autre part, l'obtention habituelle d'un clivage entre l'épithélium biliaire et la basale, et la possibilité de la poursuite de ce clivage le long des espaces de DISSE, impose le contrôle systématique de telles images, sur des coupes histologiques à 5 μ .

- Enfin, la possibilité d'artefacts dus à une injection micro-vasculaire à la suite d'effractions vasculaires, doit être soigneusement éliminée.

Ceci étant précisé, l'examen des documents montre de nombreux points de contact entre le réseau néoductulaire injecté et les canalicules intranodulaires, dont l'existence affirme au minimum la persistance d'une continuité anatomique. Plusieurs questions restent posées :

- Y a-t-il ou non augmentation numérique des zones jonctionnelles ? L'impossibilité de se faire une idée quantitative exacte ne permet pas de répondre avec certitude à cette question.

- S'agit-il de jonctions pathologiques ? Un certain nombre de ces structures sont vraisemblablement des canaux de HERING normaux, rapprochés par la réduction parenchymateuse, et soulignés par la sclérose périductulaire qui se prolonge dans le parenchyme. Ailleurs la disposition topographique et les modalités de certaines jonctions en font des structures pathologiques.

Parfois le canal biliaire a un calibre plus important qu'un ductule normal; on peut supposer que lors de la réduction du parenchyme hépatique, il se produit également une réduction du nombre des cellules biliaires, de sorte que les grands canaux biliaires sont rapprochés de leurs ramifications terminales.

D'autres structures de type ductulaire suivent un long trajet intraparenchymateux; certains traversent totalement un nodule parenchymateux; on connaît la naissance intraparenchymateuse de nombreux ductules normaux; rarement cependant ils présentent un tel trajet intra-parenchymateux.

Ces structures paraissent posséder une jonction normale avec les hépatocytes nous n'avons pas vu de jonction irrégulière ou partielle; de bourgeons biliaires pénétrant le parenchyme, sans établir de jonction;

De telles observations nécessitent une étude plus approfondie sur des coupes sérieées plus fines. Ceci nous semble cependant peu en faveur de jonctions néoformées avec des canaux biliaires proliférés.

Nous ne connaissons pas d'explications satisfaisantes de ces faits.

Pour notre part, deux types de jonctions paraissent probables :

- d'une part, les jonctions entre les hépatocytes et les travées hépatiques isolées par la sclérose, et plus ou moins tubulisées.

- d'autre part les jonctions canaliculo-ductulaires prééxistantes rapprochées et visualisées par le processus scléreux. Ceci signifierait que les structures néoductulaires intégrées au lit biliaire ne présenterait aucune augmentation numérique de leurs jonctions avec les hépatocytes.

D'autres reconstructions graphiques sont en cours afin de préciser ce point.

b) Quant au problème des jonctions néoductulaires avec l'arbre biliaire, il reste à discuter :

BYUSSENS (1962) apporte la première étude complète des structures tubulaires dans les cirrhoses, par la méthode des reconstructions; il les trouve peu nombreuses. Il signale la possibilité d'une combinaison canal biliaire - structures tubulaires hépatocytes et en fait un cas particulier de la transformation des hépatocytes en structures tubulaires. Dans nos reconstructions, nous avons retrouvé avec régularité ce type de combinaison; au sein d'un lacis néoductulaire, de nombreux, inéoductules semblent disparaître dans la sclérose; le nombre des anastomoses réalise un véritable labyrinthe où il paraît difficile de se repérer.

Cependant si l'on tente une reconstitution topographique globale, il semble que l'on puisse toujours mettre en évidence des connections avec l'arbre biliaire portal, tant dans les cirrhoses septales diffuses que dans les cirrhoses post-nécrotiques.

Il existe donc vraisemblablement une continuité anatomique, ce qui ne signifie pas pour autant drainage efficace. Ces arguments topographiques semblent pouvoir opposer; en dehors de toute discussion histogénétique, deux types de structures tubulaires :

- d'une part, la combinaison hépatocytes-structures tubulaires sans membrane basale;

- d'autre part, la combinaison hépatocytes - structures tubulaires - canaux biliaires, accompagnés d'une membrane basale. Seules ces dernières structures répondent au terme de "néoductule", et participent à l'accroissement du lit biliaire intra-hépatique.

c) Rapport avec l'infiltrat inflammatoire :

Il faut d'emblée noter l'absence d'infiltrat inflammatoires accompagnant les bouquets des canaux portaux proliférés. A l'opposé, il est constant, à l'échelon ductulaire; les variations observées dans sa répartition, la population cellulaire qui le constitue, ont été précédemment exposés. Sa signification est mal connue.

Dans les hépatites prolongées cirrhogènes, et certaines cirrhoses actives, la prédominance des plasmocytes et des proplasmocytes, la présence de gammaglobulines révélés par les techniques d'immunofluorescence, leur organisation plus rare en follicules à centre clair, évoquent un processus d'activation en cellules effectrices de l'immunité; les structures néoductulaires apparaissent souvent groupées au sein de ces plages lymphoïdes; la relation de ces réactions immunologiques qui vont d'ailleurs de pair avec des perturbations des immunoglobulines sériques, des manifestations articulaires ou cutanées, avec le processus cirrhotique est controversée.

POPPER et Coll. au cours de ces dernières années ont tenté de donner à ces faits, un substratum immunopathologique. Pour la plupart des auteurs et pour POPPER lui-même, la présence d'auto-anticorps au niveau de ces structures néoformées, et notamment d'anticorps antiductulaires, ne représente selon toute vraisemblance qu'un phénomène d'accompagnement des lésions pathologiques.

Le plus souvent les plasmocytes sont moins nombreux; les petits lymphocytes constituent la grande majorité de la population cellulaire.

Des travaux récents de marquage de l'ADN lymphocytaire par la Thymidine H³ ont montré la réalité d'un transfert de nucléosides au niveau des cellules épithéliales, en prolifération active (après hépatectomie partielle par exemple); ces faits correspondent à la dualité de destinée du système lymphoïde; actuellement défendue par certains auteurs.

d) Rapports avec le tissu conjonctif et les vaisseaux

- L'apparition de nouvelles structures biliaires est parallèle au développement de la sclérose :

- la fibrose portale est diffuse, s'accompagne d'un infiltrat inflammatoire discret.

- autour des petits canaux biliaires, autour des structures néoductulaires, il y a une augmentation de fibres collagènes qui prennent une disposition concentrique. La basale est épaissie, PAS positive. Cette fibrose périductulaire paraît plus importante dans les cirrheses post-nécrotiques. Sauf dans certaines circonstances expérimentales, la fibrose accompagne toujours l'apparition de nouvelles structures tubulaires.

- Elle modifie les rapports des structures biliaires avec les vaisseaux. Il y a parallélisme entre le développement du lacis angiomateux et du réseau néoductulaire.

Sur les coupes fines avec des colorations électives, on note cependant un épaississement de la basale à laquelle s'adossent des fibres réticuliniques plus nombreuses que normalement; cette disposition semble pouvoir faire écran aux passages trans-membranaires des métabolites; nous envisagerons ultérieurement la signification fonctionnelle éventuelle de ces faits.

- Ainsi les remaniements de l'arbre biliaire intra-hépatique semblent se développer parallèlement aux bouleversements de la micro-circulation du parenchyme hépatique.

La microcirculation intra-hépatique comporte deux compartiments fondamentalement différents, dans leur physiologie, et leurs réactions pathologiques (BRAUER 1963) :

- le lit sinusoïdal continu, intriqué avec les lanes hépatocytaires anastomosées représentant 90 % de la masse hépatique, perfusé sous faible pression; la présence de fentes de communication lui confère une perméabilité particulière.

- le lit capillaire portal, constitué par les plexus péribiliariers, accompagnant les replis de la capsule de gisson. Ils constituent un lit microcirculatoire perfusé

sous une pression égale à la pression systémique, se drainant sous faible pression, comme au niveau des autres tissus de l'économie; contrairement au lit sinusoidal cette masse sanguine perfusée sous pression artérielle, rencontre la résistance du tissu conjonctif portal; son hémodynamique indépendante de celle du lit portal ne dépend pas comme le dernier des facteurs préhépatiques (lit splanchnique éventuellement), mais se trouve sous la dépendance de systèmes vasomoteurs intra-hépatiques. Le lit capillaire s'oppose encore au lit sinusoidal par son étonnante plasticité ses possibilités de contourner les obstacles, et de restaurer le flux sanguin artériel antérieur. Il y a balancement entre les volumes respectifs des deux lits vasculaires, au cours des différentes situations pathologiques.

Au cours du développement du processus cirrhogène, il y a inversion des proportions entre les deux lits vasculaires artériel et veineux portal; dans les cirrhoses évoluées, la vascularisation globale par l'artère hépatique peut obtenir 75 % du sang perfusant le foie, la veine porte 25 %; ces 25 % vont d'ailleurs encore être court-circuités du parenchyme par le développement des anastomoses intra-hépatiques. Ainsi une grande partie du parenchyme est irriguée par une circulation systémique, au rôle surtout trophique; et parallèlement au développement considérable de la vascularisation systémique, se situe l'augmentation du lit biliaire intra-hépatique ces deux faits sont intriqués et présentent une topographie analogue.

III - SIGNIFICATION HISTOGENETIQUE

Parmi les modifications des voies biliaires observées dans les cirrhoses, c'est surtout l'apparition de nombreuses nouvelles structures tubulaires qui a retenu notre attention. Diverses interprétations histogénétiques ont été proposées dans la littérature, depuis les premières interprétations de CORNIL (1875), CHARCOT et RANVIER (1875), ACKERMANN (1880). Mais les faits avancés restent souvent disparates et fragmentaires, et trop souvent les hypothèses histogénétiques ont pris le pas sur la discussion des constatations morphologiques.

Nous envisagerons maintenant aussi brièvement que possible les grands thèmes de l'interprétation histogénétique. Deux grands courants d'interprétation doivent être distingués :

- l'un admet la possibilité de modulation cellulaire, entre les cellules hépatiques et les cellules biliaires, les structures tubulaires nouvelles pouvant provenir des unes ou des autres.

- l'autre ne reconnaît qu'une origine biliaire à ces structures tubulaires nouvelles.

A - ORIGINE HEPATOCYTAIRE DES STRUCTURES TUBULAIRES

- 1°) La base de toute argumentation admettant la possibilité d'une modulation cellulaire, repose sur la description d'une cellule morphologiquement intermédiaire, quelle que soit la signification que l'on accorde à cette transformation.

De longue date, les auteurs ont fait l'inventaire minutieux des caractères cytologiques des cellules bordant les structures tubulaires observées.

a) En microscopie optique, les auteurs classiques ont retenu :

- en faveur de l'origine hépatocytaire, la présence de glycogène, de graisse, de pigment, de lipofuschine, la basophilie du cytoplasme, la présence d'un nucléole (HERXHEIMER, ROSSLE, POPPER).

- en faveur de l'origine biliaire, essentiellement la présence d'une membrane basale (HERXHEIMER, KIMBALL, POPPER).

Les tentatives faites pour individualiser une cellule intermédiaire en microscopie optique, aboutissent à des résultats discordants : l'étude analytique des critères cytologiques sur une coupe donnée ou sur des coupes sériées permet d'assimiler certaines cellules à des hépatocytes transformés, d'autres à des cellules biliaires.

b) Les arguments histoenzymologiques et, plus récemment, ultrastructuraux (PHILLIPS et STEINER 1966) déjà analysés appuient cette hypothèse. Ces faits, notamment en microscopie électronique où les avis restent très partagés, appellent d'autres confirmations. D'autre part leur interprétation est difficile en dehors d'arguments topographiques.

Il ne fait pas de doute en effet qu'il y ait transformation des hépatocytes en cellules plus plates, plus petites, cubiques; simplifiées sur le plan structural elles prennent une disposition ramifiée, trabéculaire plus que tubulaire, souvent sans lumière réelle.

Ces structures répondent à notre première catégorie de structures tubulaires non injectées, non intégrées à l'arbre biliaire. Les faits histoenzymologiques et ultra-structuraux répondent pour leur part à une simplification cellulaire; on ne peut sur ces seuls arguments par défaut affirmer leur nature biliaire.

L'apparition d'une basale en microscopie électronique affirmée par PHILLIPS constitue un argument plus solide en faveur d'une transformation biliaire; mais ces affirmations restent assez isolées dans la littérature. En microscopie optique, sur nos préparations colorées par le P.A.S. ce type de structures ne semblent pas posséder la vitrée réticulinique caractéristique d'une structure biliaire.

2°) Mécanismes invoqués :

a) Il semble qu'il s'agisse essentiellement d'un processus de dédifférenciation. Déjà GERAUDEL cité par MASSON décrivait avec précision la transformation des cellules épithéliales et la liait aux bouleversements de la microvascularisation; si pour une raison quelconque, la circulation sinusoïdale est remplacée par une circulation de type capillaire, les cellules hépatiques, devenues unipolaires, tendent à adopter une disposition tubuleuse POPPER (1963), apporte une description précise de la capillarisation des sinusoïdes dans le nodule cirrhotique; il y a élargissement de l'espace sinusoïdal, dépôt de substance glycoprotéique, P.A.S. positive, disparition des microvillosités et apposition d'une basale discontinue puis continue.

STEINER démonte ce mécanisme histogénétique; c'est la perte du pôle sinusoïdal de l'hépatocyte qui explique à la fois la disposition des organelles intra-cytoplasmiques suivant une polarité excrétoire et l'apparition d'une membrane basale. La tubularisation des travées hépatiques est parallèle à la capillarisation des sinusoïdes. Ainsi :

Les facteurs invoqués sont au nombre de deux :

- la présence d'un tissu de granulation en intense prolifération,

La plus grande adaptabilité des cellules hépatiques dans un nodule cirrhotique.

En effet, le contact d'un conjonctif adulte ne suffit pas à la formation d'une membrane basale; les hépatocytes péri-portaux n'en possèdent pas.

b) A côté de ce processus de dédifférenciation certains auteurs admettent la possibilité d'une véritable modulation entre les cellules biliaires, GILLMANN et Coll. 1954, MANSENS et Coll. 1952, STEWART et SNELL, 1957; d'autres enfin admettent la possibilité d'une transformation des cellules biliaires en cellules hépatiques. LEDUC pense que les deux types sont dans un état d'équilibre dynamique, avec passages constants dans les deux sens. Pour cet auteur les cellules du canal de HERING constitueraient un pool de cellules indifférenciées qui pourraient évoluer dans un sens ou dans l'autre.

DESMET apporte une remarquable étude histochimique à l'appui de cette double histogénèse.

SCHAEFFER et COHEN localisent le pouvoir régénérateur du foie à une structure située à la jonction du parenchyme et des voies biliaires.

L'ensemble de ces travaux comportent essentiellement un matériel expérimental. De telles modulations cellulaires sont bien difficiles à mettre en évidence chez l'homme. Récemment CAROLI et Coll. (1964) mettent à leur tour l'accent sur le rôle privilégié des cellules du canal de HERING. NEZELOF (1955) pour sa part, voit dans les structures tubulaires observées dans les hépatites et les cirrhoses post-nécrotiques un effort de régénération hépatocytaire, sans en préciser les rapports avec les canaux biliaires.

c) Certains auteurs attribuent la possibilité de telles transformations à la reviviscence d'un processus d'organogénèse embryonnaire. La référence à un tel processus est étayée par le rôle fondamental du tissu conjonctif, dans les deux cas (BLOOM 1926, ARON 1921, WILSON GROAT et LEDUC 1963); ces auteurs admettent chez l'embryon humain de trois mois, la transformation des cellules hépatiques en cellules épithéliales biliaires, sous l'influence du sang porte ou du conjonctif périportal;

mais toujours au contact nécessairement de ces deux formations. Les études histo-
zymologiques récentes de WEGMANN et Coll. 1965, portant sur un foie embryonnaire
humain de trois mois, confirment l'existence de formes cellulaires de transition.

DOLJANSKI et ROULET (1934) au cours d'une expérience devenue classique, ont
mis en culture des hépatocytes et des fibroblastes. C'était une des premières cultu-
res épithéliales pures, réalisées : dans la zone de contact, les fibroblastes isolent
une partie des hépatocytes qui se transforment en cellules cylindriques entre les-
quelles apparaît une lumière.

En fait, nous ne pouvons sans risque passer de la pathologie expérimentale,
de l'explantation in vitro, de l'embryogénèse humaine, aux diverses situations patho-
logiques chez l'homme. Il est probable que le mécanisme chez l'homme n'est pas uni-
voque.

3°) Quoi qu'il en soit, l'interprétation de ces faits est difficile en dehors
d'arguments topographiques. Le centre du problème est bien la façon dont peut se fai-
re la jonction avec les voies biliaires. Il paraît peu probable que les travées hé-
patiques tubulées, puissent contracter de nouvelles fonctions avec les voies biliai-
res.

Par contre, la persistance de jonctions prééxistantes est probable; les don-
nées topographiques restent fragmentaires dans la littérature.

ACKERMANN (1880) montre l'existence de telles jonctions grâce à sa technique
d'injection.

BUYSSENS (1962) pense pour sa part que de tels aspects sont ceux des voies bi-
liaires intra-hépatiques normales prééxistantes, sur ses modèles de reconstruction
graphique et plastique; il note la rareté de canaux de communication et fait de la
combinaison canal biliaire - structures tubulaires un cas particulier de la transfor-
mation des travées hépatiques.

Ce type de structures semble bien répondre à notre première catégorie de
structures tubulaires, non injectées, non intégrées à l'arbre biliaire.

L'existence de formes cellulaires de transition, l'absence de connexion avec
l'arbre biliaire, l'absence de basale PAS positive, les caractérisent.

B - L'ORIGINE DUCTULAIRE DES STRUCTURES TUBULAIRES

a été récemment étayée par les documents expérimentaux.

a) La prolifération des petits canaux biliaires semble habituelle dans de nombreuses circonstances de pathologie expérimentale.

- Ligature des voies biliaires (CAMERON et OAKLEY 1932 - CAMERON et HASAN 1962, STEINER et Coll. 1961, 1962, BUYSENS 1962).

- Utilisation de divers toxiques (tétrachlorure de carbone, jaune de beurre, étionamine, thioacétamine, régimes carencés, et tout particulièrement l'alphana-plisothiocynate où ANIT qui donne une prolifération ductulaire pratiquement pure, LOPEZ et MAZZANTI, 1955, MAC LEAN et REES 1958, EISSNER et UNGAR 1959, POPPER et Coll. 1962, CAROLI et Coll. 1964).

Les cellules observées sont très variables; elles apparaissent le plus souvent sous la forme de petites cellules cubiques ou fusiformes orientées ou non autour d'une lumière (cellules ovales, décrites par FARBER, cellules interstitielles, etc...)

- La présence d'une membrane basale, d'une cuticule argyrophile sur les coupes fines.

- Leur richesse en phosphatase

- Leur caractères ultrastructuraux

- L'existence d'une continuité anatomique avec les voies biliaires comme le montrent les injections d'encre de Chine (UNGAR et GOLDBERG, MAC LEAN et REES, POPPER).

- Les reconstructions (KINOSHITA, BUYSENS) appuient cet hypothèse.

- Les techniques autohistoradiographiques à la Thymidine marquée (^3H TdR) mises au point par HUGHES 1958, MESSIER et BLOND 1960, reprises par de nombreux auteurs en pathologie expérimentale; fournissent des données dynamiques que n'apportent pas les autres techniques purement morphologiques.

Elles confirment l'absence de modulation cellulaire dont témoignerait un transfert de marquage; les cellules néoductulaires proviennent des ductules préexistants enfin la cellule biliaire a une durée de vie assez courte par rapport à l'hépatocyte

et ne se transforme pas en un autre type cellulaire (RUBIN et POPPER 1962 1964 1965) Récemment R. KRAM (1965) après MAC DONALD et PECHET (1961) fait une étude autohisto-radiographique après ligature du cholédoque. Il montre l'existence d'une prolifération réelle des voies biliaires à tous les niveaux, très précoce, précédant la régénération parenchymateuse.

b) Il n'est pas de notre propos d'entrer dans le détail des innombrables travaux de pathologie expérimentale. Certaines de ces données permettent de mieux comprendre le mécanisme de la prolifération ductulaire, mais il importe de scinder clairement les problèmes et les résultats.

BUYSSENS pour sa part a bien montré que chaque espèce animale possédait sa réactivité pathologique; la ligature du cholestérol chez le rat provoque essentiellement une prolifération dont témoignent l'augmentation numérique des petits canaux, les nombreuses anastomoses, l'existence de bourgeons borgnes, la formation d'épines conjonctives, les mitoses. Par contre chez le lapin les reconstructions montrent la réalité d'un double processus de prolifération et de tubulisation des hépatocytes il en est de même chez l'homme.

En pathologie humaine, les moyens d'étude sont essentiellement morphologique et topographique. Les techniques utilisées dans le présent travail semblent apporter un fait : l'existence d'un grand nombre de structures tubulaires gardant des connexions perméables avec l'arbre de drainage biliaire; la continuité de ces structures avec de dernier; l'existence de manifestations hyperplasiques aux autres niveaux de l'arbre biliaire, plaident en faveur de la prolifération des ductules préexistants

Cependant rien ne permet d'écarter formellement l'hypothèse d'une tubularisation des hépatocytes avec persistance des structures jonctionnelles préexistantes.

c) Mécanisme de la prolifération ductulaire : un certain nombre d'hypothèses peuvent être formulées :

- Les différents auteurs étudient en général le problème de la prolifération des canaux biliaires dans le cadre et en fonction de celui de la régénération du parenchyme hépatique.

Les détails de la morphogénèse de cette prolifération retiennent moins l'attention que le rôle joué par les canaux lors de la néoformation du parenchyme hépatique.

Ce rôle a été diversement apprécié.

L'effet de la ligature des canaux biliaires a donné lieu à des conclusions disparates; les travaux récents, surtout les études autohistoradiographiques, apportent la preuve quantitative d'une réelle prolifération des canaux biliaires.

La régénération du parenchyme hépatique après hépatectomie partielle a fait l'objet de nombreux travaux (FISHBACH 1929, HIGGINS et ANDERSON 1931, MANN 1932, BRUES 1936, 1938, ABERCROMBIE et HARKNESS 1951, 1957, GRUNDMANN et NACH 1960, MAC DONALD (1961).

La régénération hépatique restitue au foie un volume et un poids normaux.

Le rôle respectif des hépatocytes et des canaux biliaires est mal précisé.

Enfin les hépatites et les cirrhoses sont toujours fourni un matériel de choix. Déjà LAENNEC avait mis en relief le caractère clouté des foies cirrhotiques et l'hyperplasie adénomateuse. L'atrophie jaune aigue du foie a été l'objet d'un grand nombre d'études; elles ont été précédemment rappelées, dans l'ensemble on peut distinguer 3 écoles :

- Les uns nient la possibilité d'une prolifération biliaire

- D'autres l'admettent au même titre que la régénération hépatocytaire

- D'autres enfin admettent la possibilité de formation d'hépatocytes à partir de cellules biliaires -(MEDER, STROEBE, BARBISCH, MAC CALLUM, HESS, FISHBACH). En fait WILLIS et la plupart des auteurs modernes pensent que cette hypothèse n'est plus défendable. Les hépatocytes sont formés par prolifération des cellules restantes; ils acquièrent des connections avec les canaux biliaires. Les données récentes du développement embryologique sont en accord avec cette opinion.

D'autre part les études en autohistoradiographie n'ont jamais apporté aucune preuve d'une transformation de cellules biliaires en cellules hépatiques (RUBIN 1964).

- En fait, prolifération ne signifie pas obligatoirement régénération et il paraît nécessaire de tenter de comprendre le mécanisme de la prolifération ductulaire en dehors de tout contexte finaliste. On peut alors évoquer l'intervention d'un stimulus chimique soit intracanalalaire soit interstitiel.

- Intracanalalaire. Ce peut être un constituant de la bile; ce facteur pourrait par ailleurs diffuser en dehors de l'épithélium et être à la fois la cause de l'inflammation périductulaire et celle de la prolifération. Puisque les acides biliaires (acide lithocolique) d'espèces étrangères injectés par le cholédoque à des poulets provoquent une prolifération ductulaire (HUNT et LEVEILLE 1963) le rôle de ces acides biliaires a été invoqué dans certaines circonstances pathologiques. Certains, observant que cette prolifération est souvent liée à des lésions des hépatocytes ont pensé au rôle possible des produits de dégradation des cellules lésées. Les espèces péricanalaires disposés autour des canaux portaux paraissent dans ces hypothèses mieux protégées : l'épaisseur de l'épithélium ferait écran à la diffusion de ce facteur expliquant l'absence d'infiltrat inflammatoire dense à ce niveau.

- Interstitiel : on peut évoquer le rôle de la réaction mésenchymateuse, de l'infiltrat inflammatoire, des phénomènes immunopathologiques.

La responsabilité de stimulus mécaniques a été invoquée. Certains auteurs ont incriminé l'hyperpression intracanalalaire dans la prolifération des voies biliaires après ligature du cholédoque. Cette explication ne paraît pas suffisante. Le rôle de la poussée mécanique d'un nodule de régénération laminant les travées hépatiques sur les trousseaux résistants de la sclérose collagène pourrait expliquer le siège des structures tubulaires à la frontière du parenchyme et de la sclérose. Un mécanisme analogue peut être évoqué en bordure d'une néoformation expansive intra-hépatique lentement évolutive.

Ces mécanismes ne semblent pas seuls en cause. L'hypothèse d'un facteur de régulation humoral est rendue possible et même probable par les expériences de parabiose chez le rat (MOON, ZECKWER) et les études en autohistoradiographie. La nature d'un tel facteur est inconnue; le caractère pure de la prolifération ductulaire après ANIT semble appuyer l'hypothèse d'une régulation propre, indépendante de celle du parenchyme hépatique.

Enfin nous rappellerons ici le parallélisme entre l'hyperplasie et l'accroissement contemporain du lit de l'artère hépatique. A l'état normal la presque totalité du flux sanguin de l'artère hépatique passe les plexus peribiliaires; il est frappant de noter l'association de cette néogénèse capillaire qui participent au moins pour une part au développement du lacis angiomateux intrascléreux et d'une hyperplasie épithéliale biliaire de même topographie. Nous rappellerons à ce propos la disposition fréquente en bouquets des structures tubulaires étroitement intriquées avec des éléments vasculaires et inflammatoires.

IV - SIGNIFICATION FONCTIONNELLE

La qualité du drainage biliaire du foie cirrhotique paraît difficile à préciser pour trois raisons essentiellement :

- le mécanisme des ictères des cirrhoses est mal connu
- la physiopathologie de la biligénèse semble actuellement en plein remaniement
- enfin il est par nature difficile de passer de documents morphologiques à la réalité fonctionnelle.

Nous reviendrons cependant sur certains faits.

a) La persistance d'une continuité anatomique ne suffit pas pour rejeter l'hypothèse d'une cholestase

Dans plusieurs de nos cas étudiés et notamment notre cas de cirrhose débutante avec stéatose massive, l'encre de chine poussée par le minium vient au contact des thrombi biliaires tant au niveau des structures tubulaires qu'au niveau des canalicules intra-nodulaires. La signification de ces thrombi biliaires n'est pas univoque. En dehors du facteur mécanique il faut insister sur le rôle de la déshydratation de la viscosité anormale due peut-être à la sécrétion de protéines anormales (BIAVA 1964).

b) L'existence d'une augmentation du lit biliaire à l'échelon ductulaire paraît devoir être pris en considération. On commence seulement à entrevoir l'importance des échanges bile-sang-lympe à ce niveau de l'arbre biliaire. Cet accroissement numérique des structures augmente considérablement la surface d'échange. Par contre il faut tenir compte des remaniements pathologiques observés d'une part au

niveau de la basale qui est épaissie et souvent adossée à des fibres collagènes qui tendent à faire écran aux échanges métaboliques.

Il y a donc d'une part accroissement du lit microvasculaire et du lit ductulaire; d'autre part des altérations pathologiques des différents éléments de cette zone d'échange.

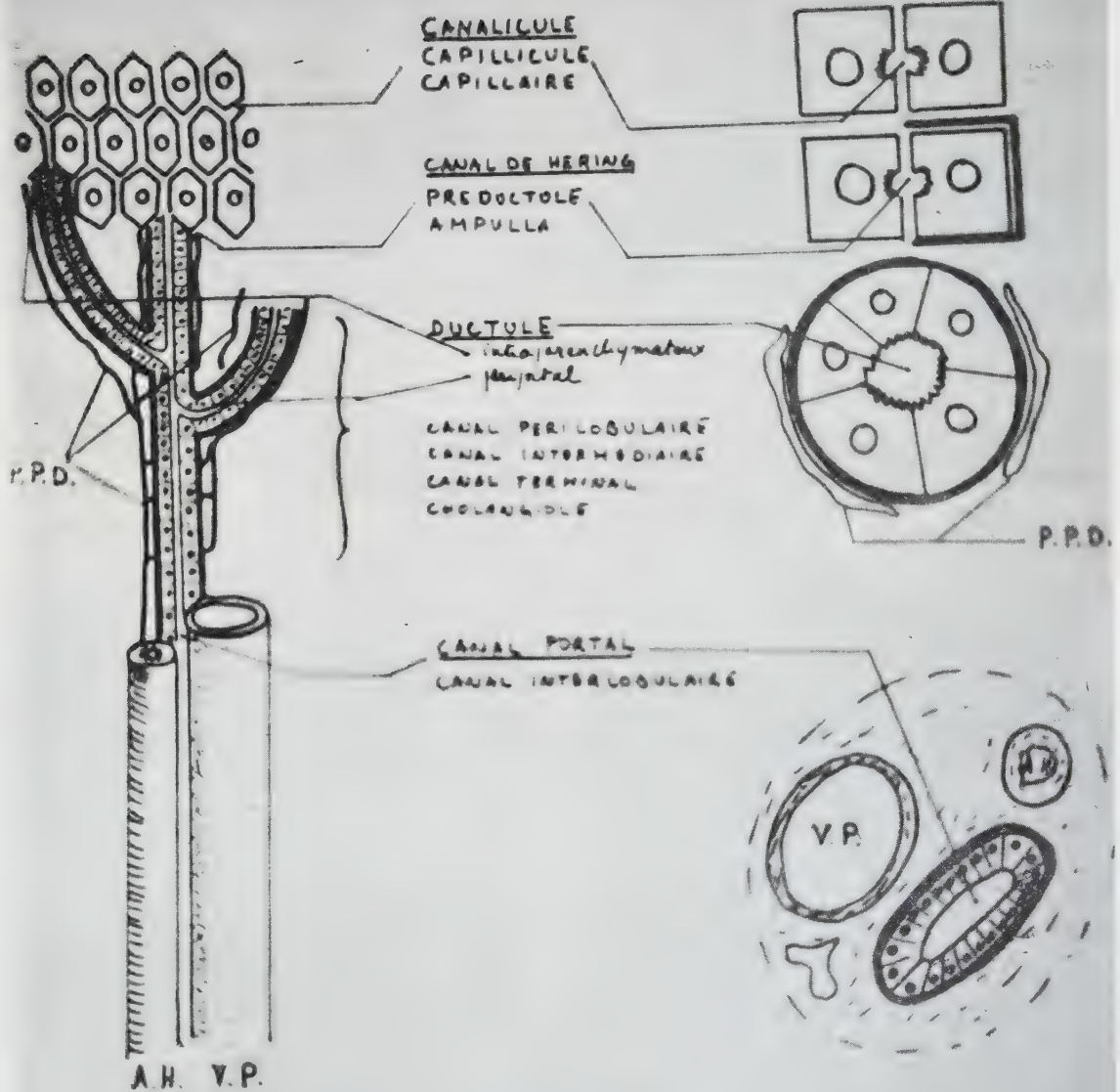
L'état actuel des connaissances ne permet pas de conclure ni de préciser dans quel sens cette nouvelle disposition anatomique peut jouer : s'agit-il d'une réabsorption accrue de l'eau et des électrolytes responsables d'un syndrome de bile épaisse ? s'agit-il de la sécrétion d'un substrat contenant des protéines anormales ?

POPPER (1957) signale en expérimentation la possibilité d'une hydrocholérèse. Vraisemblablement les effets ne sont pas univoques mais ces faits morphologiques ne sont pas sans retentir sur les mécanismes encore mal connus de la biligénèse.

c) Citons le rôle possible sur le plan mécanique de l'interposition entre les secteurs calanculaire et portal du secteur ductulaire hyperplasique; le labyrinthe des structures nouvellement apparues peut ralentir le flux biliaire et retentir sur la dynamique de l'excrétion biliaire.

d) Enfin il faut noter l'existence, surtout dans les cirrhoses post-nécrotiques de modifications de calibre, de trajet des petits canaux portaux refoulés par les nodules cirrhotiques.

PLANCHE 2



V.P.	VEINE PORTE
A.H.	ARTERE HEPATIQUE
P.P.D.	FLUXUS PERIDUCTULAIRE
—	MEMBRANE BASALE

PLANCHE 3



Fig. n° 1 - Foie normal. Injection de minium. Radiographie. Détail. Division harmonieuse des différentes branches ; terminaison rectiligne des petits canaux portaux G 2 x



Fig. n° 2 - Cirrhose septale diffuse. Injection de minium. Radiographie. Détail. Aspect touffu des plus fines branches de division. Fin chevelu terminal. G 2 x

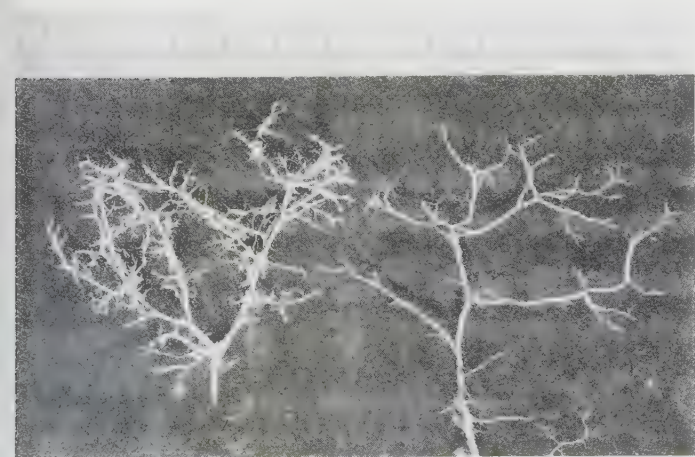


Fig. n° 3 - Injection de Rhodopas. Fragment de moule. A gauche foie normal. A droite, cirrhose septale diffuse. Richesse et intrication des plus fines branches. Irrégularités de calibre et de trajet.

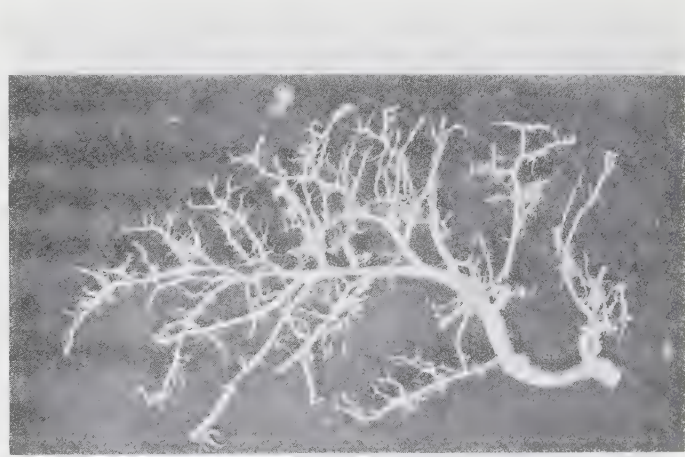


Fig. n° 4 - Cirrhose septale diffuse. Rhodopas. Fragment de moule.

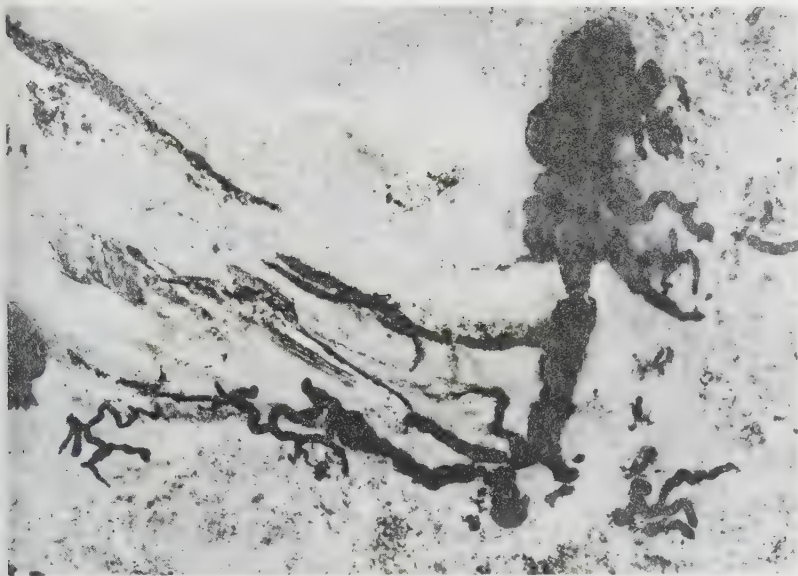


Fig. n° 5 - Cirrhose atrophique.
Injection d'encre de chine.
Irrégularités de calibre des
gros canaux portaux.

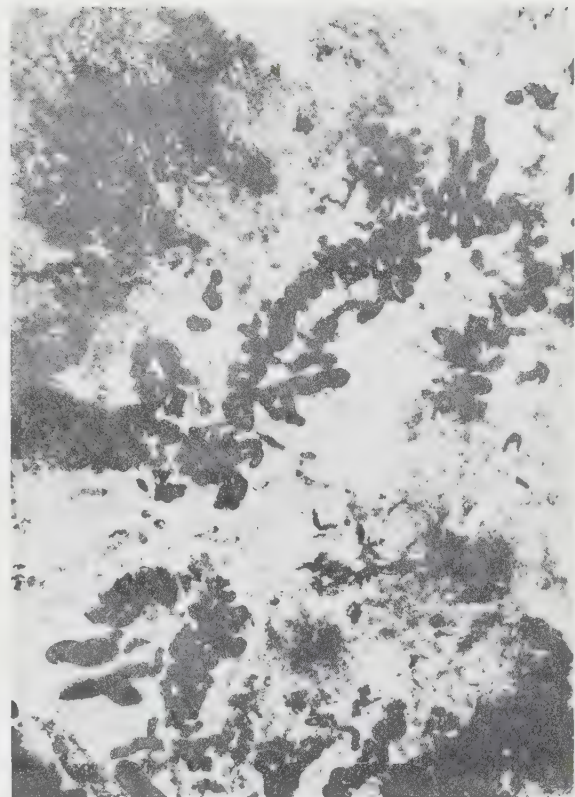


Fig. n° 6 - Cirrhose post-nécrotique.
Injection d'encre de chine.
Réseau néoductulaire en couronne
périportale en continuité avec 2
canaux portaux.

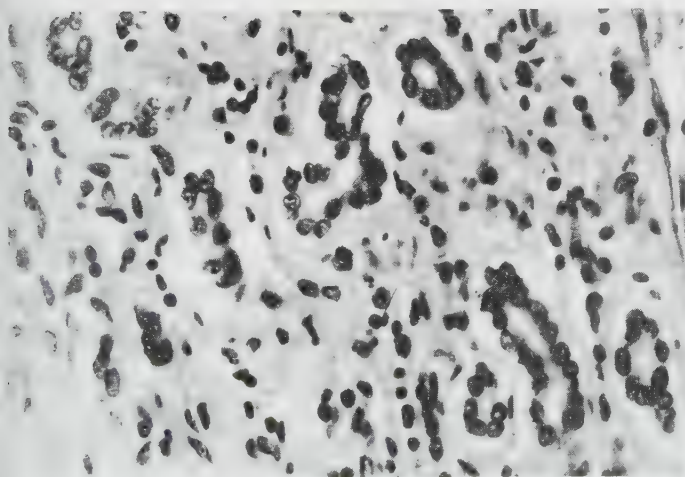


Fig. n° 7 - Cirrhose septale diffuse.
PAS-Safran G. 400 x
Aspect de multiplication des petits
canaux portaux.
Pas de cellules inflammatoires.

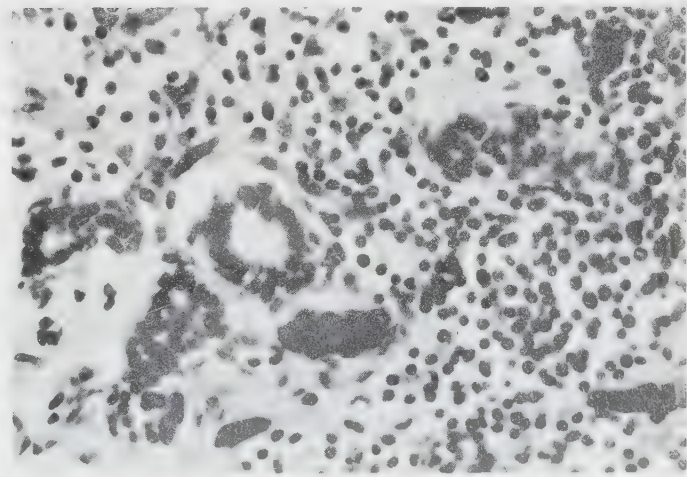


Fig. n° 8 - Cirrhose septale diffuse.
PAS-Safran G. 400 x
Injection d'encre de chine dans
l'artère hépatique.
Prolifération ductulaire.
Richesse de l'infiltrat lympho-
plasmocytaire.

R E S U M E

L'étude des modifications des voies biliaires intra-hépatiques, dans les cirrhoses communes, a été faite à l'aide d'injections de substances radio-opaques ou colorées, d'examen de coupes épaisses éclaircies, et de coupes histologiques, avec colorations électives des basales suivies de reconstruction graphique par la méthode des projections.

19 foies ont ainsi été étudiés :

- 3 foies normaux à titre comparatif
- 16 foies cirrhotiques sélectionnés pour leurs caractères histopathologiques propres (13 cirrhoses séptales diffuses, 1 cirrhose débutante avec stéatose 1 cirrhose post-nécrotique, 1 hépatite cirrhogène de l'enfant).

I - L'EXAMEN COMPARATIF DES STRUCTURES BILLAIRES DU FOIE NORMAL

Il a été fait essentiellement en vue de choisir une nomenclature morphologique. Après discussion des diverses nomenclatures proposées dans la littérature, nous avons adopté, en attendant, une terminologie meilleure et universellement admise, les termes suivants :

- canalicule, limité par les hépatocytes
- canal de HERING, défini par la juxtaposition momentanée de cellules biliaires et hépatiques autour d'une même lumière.
- ductule : première structure biliaire non satellite de l'arbre veineux portal.
- canal portal : appartenant à une triade portale

II - REMANIEMENTS PATHOLOGIQUES DES VOIES BILIAIRES INTRA-HEPATIQUES AU COURS DES CIRRHOSSES COMIUNES

Ils intéressent inégalement les différents segments :

A - Les irrégularités de trajet et de calibre des gros troncs sont l'apanage des cirrloses atrophiques.

B - Les modifications des petits canaux portaux sont constantes au cours de tous les processus cirrhogènes, lentement installés; elles siègent essentiellement au-delà de la quatrième division et comportent :

- des lésions destructrices avec disparition de certains canaux dans la sclérose;
- des anomalies de trajet, de calibre, de terminaison,
- une augmentation numérique comme le montrent la densité et l'intrication des structures injectées, tant sur les radiographies que sur les moules plastiques.

C - A l'échelon ductulaire, l'apparition de nouvelles structures tubulaires recouvre plusieurs faits :

1°) En dehors de toute interprétation histogénétique, les critères topographiques apportés par les techniques utilisées, permettent d'opposer deux types de structures différentes :

- les unes, en continuité avec les travées hépatiques disposées surtout en périphérie de nodules atrophiques, ne sont pas intégrées à l'arbre de drainage biliaire.

- les autres, forment un réseau anastomotique intrascléreux, de topographie périportale en couronne ou en bouquets; les injections et les reconstructions montrent l'existence d'une continuité anatomique, entre les différents réseaux tubulaires intrascléreux, entre d'une part les canalicules intranodulaires, d'autre part les voies biliaires portales. Leur situation en lieu et place du secteur ductulaire permet de les définir comme des "structures néoductulaires".

2°) La signification histogénétique de ces structures est discutée.

- les premières paraissent être le résultat de la différenciation anatonique et fonctionnelle des travées hépatiques, disséquées par la sclérose.

- les secondes sont plus difficiles à interpréter; l'association constante d'une prolifération de petits canaux portaux nous paraît en faveur d'un mécanisme hyperplasique, vraisemblablement à partir des ductules préexistants.

3°) Suivant le type histopathologique de la cirrhose étudiée, leur répartition paraît différente :

- l'apparition de structures néoductulaires et les modifications des canaux portaux sont précoces, présents dès les lésions cirrhotiques débutantes.

- dans les hépatites cirrhogènes on observe essentiellement une réponse néoductulaire sans modification patente des canaux portaux.

- les cirrhoses post-nécrotiques comportent les renariements hyperplasiques les plus intenses.

- Les cirrhoses nutritionnelles très évoluées comportent essentiellement des aspects de différenciation des travées hépatiques et peu de structures néoductulaires.

4°) Contemporain du développement du processus cirrhogène, l'accroissement du lit biliaire est parallèle à l'augmentation du lit de l'artère hépatique, donc au développement d'une vascularisation de type systémique.

III - LA SIGNIFICATION FONCTIONNELLE DE CES MODIFICATIONS MORPHOLOGIQUES

Elle est discutée.

C O N C L U S I O N S

L'étude des modifications des voies biliaires intra-hépatiques dans les cirrhoses communes a été faite à l'aide d'injections de substances radio-opaques ou colorées, d'examen de coupes épaisses éclaircies et de coupes histologiques avec colorations électives des basales suivies de reconstruction graphique par la méthode des projections.

A - L'examen comparatif des structures biliaires du foie normal

a été fait en vue essentiellement de choisir une nomenclature morphologique. Après discussion des diverses nomenclatures proposées dans la littérature, nous avons adopté en attendant une terminologie meilleure et universellement admise les termes suivants :

- canalicule, limité par les hépatocytes
- canal de Hering défini par la juxtaposition momentanée de cellules biliaires et hépatiques autour d'une même lumière.
- ductules, première structure biliaire non satellite de l'arbre veineux portal
- canal portal appartenant à une triade portale.

B - L'analyse des remaniements pathologiques des voies biliaires intra-hépatiques dans tous les types de cirrhoses, quel que soit leur stade évolutif, montre qu'ils siègent essentiellement au niveau du petit canal portal et du ductule, c'est-à-dire au-delà de la 4ème division. Ces remaniements comportent ;

1°) Des modifications des petits canaux portaux, constantes au cours de tous les processus cirrhogènes lentement installés, faites d'une part de lésions destructives d'autre part d'une prolifération.

2°) L'apparition à l'échelon ductulaire de nouvelles structures tubulaires de signification non univoque. En dehors de toute interprétation histogénétique, les critères topographiques apportés par les techniques utilisés permettent d'opposer deux types de structures tubulaires :

- les unes en continuité avec les hépatocytes ne sont pas intégrées à l'arbre de drainage biliaire.
- les autres restent en continuité avec les canalicules intranodulaires et avec les canaux portaux.

3°) Ces dernières, avec les petits canaux portaux proliférés, participent à l'accroissement du lit biliaire intra-hépatique parallèle au développement de la sclérose et à l'augmentation du lit de l'artère hépatique.

0 - L'histogénèse de ces lésions est discutée. Leur signification fonctionnelle paraît difficile à préciser à partir de ces documents purement morphologiques.

Vu, le Président de Thèse :

Vu, le Doyen de la Faculté :

Jacques DELARUE

G. BROUET

Vu et permis d'imprimer :

Le Recteur de l'Académie de Paris

Jean ROCHE

B I B L I O G R A P H I E

- 1 - ACKERMANN
Über hypertrophische und atrophische lebercirrhose
Virchow's Arch. 53 ; 396 1880
- 2 - ACKERMANN
Die histogenese und histologie der lebercirrhose
Virchow's Arch. 115 : 216 1889
- 3 - ABERCROMBIE M., HARKNESS R.D.
The growth of cell population and the properties in tissue culture of regenerating liver of the rat
Proc. Roy. Soc. B. 118 : 544-551 1951
- 4 - ADDISON Th.
Observation on fatty degeneration of the liver
Guy's Hosp. Rep. 1 : 476-485 1836
- 5 - ADLER L.
Ueber helle zellen in der menschlichen leber
Beitr. Path. Anat. 35 : 127-168 1904
- 6 - ALAGILLE D.
Absence congénitale des voies biliaires intrahépatiques
Rev. Med. Chir. Mal. Foie 37 : 57 1962
- 7 - ALBOT G.
Hépatites diffuses expérimentales
Annales Anat. Path. 8 : 435 1931
- 8 - ALBOT G.
Hépatites et cirrhoses
Thèse Paris 1931
- 9 - ALBOT G.
Essai de classification des hépatites et des cirrhoses
Soc. Med. Pratique I-VIII 1936
- 10 - ALBOT G.
Syndrome anatomo-clinique des hépatites parenchymateuses diffuses.
Ann. Anat. Path. 13 : 920 - 1936

- 11 - ALBOT G., HERMANN S., CORTEVILLE N.
Pr Med. 61 : 589 1953
- 12 - ALBOT G., DUPUY R., HERMANN J., CORTEVILLE M.
Les syndromes histo-biologiques des hépatites alcooliques chroniques.
Sem des Hop. Paris 30 : 2533 1954
- 13 - ALBOT G., NEZELOF Ch.
La régénération hépatique. Ses modalités; ses conséquences dans l'hépatite parenchymateuse aigue
Pr. Med. 86 : 1813 1955
- 14 - ALBOT G., JEZEQUEL A.M., LUNEL J.
Les épisodes cholostatiques au cours des hépatites virales
Acta Hepat. Spleno 9 : 140 1962
- 15 - ALBOT G., JEZEQUEL A.M.
Passage entre les canalicules biliaires trabéculaires et les canaux interlobulaires chez l'homme
Pr. Med. 70 : 1495 1962
- 16 - ALBOT G., JEZEQUEL A.M.
Actuelle problems der Hepatologie
Ed. Martin G.A. Stuttgart Georg Thieme Verlag 1962
- 17 - ALBOT G., CORCOS V., LEVY V.G.
Histochimie, reconstruction d'une cirrhose biliaire primitive
Rev. Int. de Hépatologie 15 1965
- 18 - ALBOT G., PARTURIER-ALBOT M.
Lésions ultrastructurales du foie dans les hépatites alcooliques subaigues et dans les hépatites alcooliques cirrhogènes
Sem. des Hop. 40 : 1757-1771 1966
- 19 - ALBOT G., NEZELOF Ch., SCHLUMBERGER LUNEL
Cholostase intrahépatique chronique
Journées des Gastroent. Franc. in Arch Mal. App. Dig. 46 : 177 1957
- 20 - ALPERT L.I.
Anatomic and fonctionnal circulatory changes in experimental cirrhosis
Amer. J. Path. 48 : 579-595 1966
- 21 - ANDERSON
Effects of chloroforme on normal liver and restored liver after partial hepatectomy
Arch. of Path. 14 : 334 1932
- 22 - ANDRES K.H.
Elektronmikropische untersochungen uber strukturveranderungen im zytoplasma von spinalgangliozeilen der ratte nach bestrahlung mit MEV protonen
Zellforsch 60 : 633 1963

- 23 - ANDREWS WH.
Excretory function of the liver : areassessment
Lancet 2 : 166 1955
- 24 - ANDREWS W.H., MAGGRAITH B.G., WENYON C.E.M.
Studies on the liver circulation II Microanatomy of the hepatic circulation
Ann. Trop. Med. Parasit. 43 : 229 1949
- 25 - AREY L.B.
Developpement and anatomy of the liver
Philadelphia Londres 1946
- 26 - ARON M.
Sur le développement des voies biliaires intrahépatiques
C.R. de la Sté Biol. 85 : 110 1921
- 27 - ASCHOFF L.
Regeneration und Hypertrophie
Erg. d; allg. Path. und Path. Anat. 5 : 22 1898
- 28 - ASCHWORTH SANDERS T.
Anatomie des formations biliaires
Amer. J. of Path. 37 : 343 1960
- 29 - BAGGENSTOSS A.H.
Poshepatic and alchoolic cirrhosis
Gastroent. 22 : 157 1952
- 30 - BAGGENSTOSS A.H.
Significance of nodular regeneration in cirrhosis of the liver
Amer. J. Clin. Path. 25 : 936 1955
- 31 - BAGGENSTOSS A.H.
Pathological anatomy of hepatitis
J.A.M.A. 165 : 1099 1957
- 32 - BAGGENSTOSS A.H.
Cirrhoses biliaires primitives : pathologie, histogénèse
Amer. J. Clin. Path. 42 : 259 1964
- 33 - BANSON P.B., GRISHAM J.W., HARTROFT W.S.
Altered pathogenesis of experimental (choline deficient diet) cirrhosis
Fed. Proc. 18 : 468 1959
- 34 - BARBACCI O.
Ueber augan der akuten leberatrophié in luntiple knôtige hyperplasie
Beitr Path. Anat. 30 : 49 1901
- 35 - BECKETT A.G., LIVONGSTONE A.V., HILL K.G.
Acute alcoholic hepatitis
Brit. Med. J. 5260 : 1113 1961

- 36 - BELLIONI P.
Structural variation of the liver in relation to biliary dynamics
Clin. Europ. 4 suppl. 31-45 1965
- 37 - BENICHOUX RAUBER MARCHAL THIBAUT
Regeneration par ligature des canaux biliaires
Lyon Chir. T. 58 n° 1 1962
- 38 - BERGSTAND
Ueber akute und chronische gelbe Leberatrophie in Schweden 1927 Leipzig 1930
- 39 - BIAVA C.
Mallory alcholic hyalin : a heretofore unique lesion of hepatocellular
ergatoplasm
Lab. Invest. 13 : 301 1964
- 40 - BIAVA C.
A reevaluation of the fine structure of normal bile canaliculi
Lab. Invest. 13 : 840 1964
- 41 - BIAVA C.
The fine structure of hepatocellular and canalicular bile structure
Lab. Invest. 13 : 1099 1964
- 42 - BILLING B.H., MAGGIORE Q., CARTTER M.A.
Hepatic transport of bilirubin
Ann. N.Y. Acad. Sc. III : 319 1963
- 43 - BJORNEBOE M., GORMSEN H., LUNDQUIST F.
Further experimental studies on role of plasma cells as antibody producers
J. Immun. 55 121 1947
- 44 - BLOOM W., FAWCETT D.W.
A textbook of histology
Philadelphia W.B. SAUNDERS 1962
- 45 - BLOOM W.
The embryogenesis of human bile capillaries and ducts
Am. Journal of Anat. 36 : 4 51 1926
- 46 - BRADLEY
Morphologie et développement du foie des mammifères
J. Anat. Physiol. 13 : 1909
- 47 - BRAUER R.W.
Liver circulation and function
Physiol. Rev. 43 : 115 1963
- 48 - BRAUER R.W.
Mechanism of bile formation
Gastroent. 34 : 1021 1958

- 4
49 - BRIEGER L.
Beitrag zur lehre von der fibrosen hepatitis
Virchow's arch 75 : 85 1879
- 50 - BROWN D.B., DELOR C.J., GREIDER M., FRAJBA W.J.
The electron microscopy of human liver
Gastroenter. 32 : 103 118 1957
- 51 - BRUES A., DUBRY M., BRUES M.C.
A quantitative study of cell growth in regeneration liver
Arch. Path. 22 : 658 1936
- 52 - BRUES A., MARBLE B.B.
An analysis of mitosis in liver restoration
J. Exp. Med 65 : 15 27 1937
- 53 - BUYSENS N.
Distribution des petits canaux biliaires intrahépatiques
Acta Anatomica 38 : 63-70 1959
- 54 - BUYSENS N.
Prolifération des canaux biliaires et formation des structures tubulaires
au cours des affections hépatiques
Rev. Belg. de Path et Med. Exper. 29 : 7 -115 1962
- 55 - BUYSENS N.
Cholestasis and regeneration of the liver in congenital galactosemia
T. Gastroenter 7 : 125 - 132 1964
- 56 - BUYSENS N.
Reconstructions graphiques des canaux biliaires
Rev. Inte. D'hépat. 15 : 1965
- 57 - BUYSENS N.
Ductular proliferation
Gastroenterology 49 : 702 1965
- 58 - CACHERA R., DARNIS F.
Etudes anatomiques des stades initiaux des hépatites alcooliques
Rev. Int. d'Hépatologie I : 11-80 1951
- 59 - CACHERA R., DARNIS F.
Examen du foie au microscope électronique
Rev. Franc. Etude Clin. Biol. I : 296 1956
- 60 - CAMERON G.R., MAC LEAN M.R., PRASAD L.B.
Recovery from the bile duct hyperplasia induced by feeding ANIT to rats
J. Path. Bact. 80 : 137 1960
- 61 - CAMERON G.R., OAKLEY C.L.
Ligation of the common bile duct.
J. Path. Bact 35 : 769 1932

- 62 - CAMERON G.R.
Liver regeneration and biliary obstruction
J. Path. Bact. 31 : 283 1935
- 63 - CAMERON G.R., HASAN S.M.
Disturbance of structures and function in the liver as the result of biliary obstruction
J. Path. Bact. 75 : 333 1958
- 64 - CAMERON G.R., HOU
The response of the intrahepatic bile ducts to chemical injury
J. Path. Bact. 82 : 95 1961
- 65 - CAMERON G.R.
Cirrhosis of the liver
J. Roy. Inst. Public Health 27 : 65-77 1964
- 66 - CAROLI J., ETEVE J.
Les cirrhoses cholostatiques de l'adulte
Rev. Int. D'hépat. 2 : 305 1952
- 67 - CAROLI J., PARAF A., ETEVE J.
Cholestase intra-hépatique aiguë et subaiguë
Arch. des Mal. App. Dig. 46 : 229 1957
- 68 - CAROLI J., CHENDEROVITCH J., STRALIN H.
Contribution à l'étude des ultrastructures des canaux biliaires extra et intra-hépatiques
Sem. des Hop. 39 : 1487 1963
- 69 - CAROLI J.
Contribution au diagnostic et au traitement des maladies des branches intra-hépatiques des canaux biliaires
Marseille Med. 101 : 283 1964
- 70 - CAROLI J., CORCOS V.
Maladies des voies biliaires intra-hépatiques segmentaires
I vol. ed Masson et Cie 1964
- 71 - CARRUTHERS J.S., KALIFAT S.R., STEINER J.W.
Cell reaction of rat liver in extrahepatic cholestasis The proliferation of connective tissue
Expl. Mol. Path. I : 377 1962
- 72 - CAULET T., DIEBOLD J., LAVRILLIER A.
Histogénèse des nodules cirrhotiques
Ann. Anat. Path. 9 : 77 1964
- 73 - CAZAL et MIROUZE
Histopathologie du foie cirrhotique
Congrès Français de Médecine 7 : 117 1959

- 74 - CHARCOT J.M.,
Leçon sur les maladies du foie.
Prog. Med. 380 1877
- 75 - CHARCOT J.M.,
Leçons sur les maladies du foie, des voies biliaires et des reins
I vol. Ed DELAHAYE Paris 1877
- 76 - CHARCOT J.M.; GOMBAULT
Note sur les altérations du foie consécutives à la ligature du canal cholédo-
que.
Rev. Phys. Norm. et Path. 3 : 272-299 1876
- 77 - CHENDEROVITCH J., CAROLI J.
La microangiographie du foie et de la rate
Rev. Int. d'Hépat. 5 : 907-977 1956
- 78 - CHENDEROVITCH J., PHOCAS E., RENAULT H., CAROLI J.
Transfert de l'iode I31 et du BR 82 du sang dans la bile chez le cobaye
selon la technique du "stop flow"
Rev. Franc. Et. Clin. et Biol. 7 : 535 1962
- 79 - CHEVREMONT M.,
Notions de cytologie et d'histologie
Ed DESOER Liège
- 80 - CLARA M.,
Untersuchungen der menschlichen leber I Teil. Über den Ubergang der
Gallenkapillaren in die Gallengänge Z. Mikr. Anat. Forsch 20 : 584 1930
- 81 - COHEN S.,
Immunochemical study of gammaglobulin in liver in hepatitis and postnecrotic
cirrhosis J. Exp. Med. III : 285-294 1960
- 82 - CONGRES
- 5th Panamerican Congress of Gastroenterology LA HABANA Cuba 20-27 janvier
1956. Report of the Board for classification and nomenclature of cirrhosis
of the liver
In Gastroenter. 31:213 1956
- 32è Congrès de Médecine de Lausanne 1959
- 83 - CORCOS V., WEGMANN R., CAROLI J.
Histochemie de la cirrhose biliaire primitive
Rev. Int. d'Hépatologie 2 : 185-192 1965
- 84 - COSSEL L.,
Beitrag zur ultrastruktur der Blutgewebsgrenze in der Leber Beitr. Path.
Anat. 120 : 133 1959
- 85 - COSSEL L.,
Elektronenmikroskopische Befunde der intralobularen Gallenkanälchen in die
Gallengänge
Virch/s Arch. Path. Anat. 355 : 647 1962

- 86 - COSSEL L.
Electron microscopic studies in chronic viral hepatitis and liver cirrhosis
Virch Arch. Path. Anat. 336 : 354-367 1963
- 87 - CRAMER W., LUDFORD R.J.
Cellular mechanism of bile secretion and its relation with the golgi apparatus
of the liver cell
J. Physiol. (London) 62 : 74 1926
- 88 - DAEMS W. TH
The microanatomy of the smallest biliary pathways in mouse liver tissue
Acta Anat. 46 : 24 1961
- 89 - DALTON A.J., KHALER H., STRIEBICH M.J., LLOYD B.
Finer structure of hepatic intestinal and renal cell of the mouse and revealed by the electron microscope
J. Nat. Cancer Inst. 11 439 1950
- 90 - DALTON A.J.
Golgi apparatus and secretion granules
in The Cell Ed. by Brachet and Mirsky Vol 2 p 603 N.Y. Acad. Press 1961
- 91 - DARNIS F., DUBRISAY J.
Les cirrhoses du foie
I vol. (Doin Ed.) Paris 1960
- 92 - DAVID H.
Zur morphologie der Leberzellmembran
Zellforsch 55 : 220 1961
- 93 - DAVIES
Regeneration relative to lymphoid system
Nature (London) 201 : 1095-101 1964
- 94 - DEBRAY C., LOOS J.C., PAOLAGGI J.A.
Anticorps antifoie du serum
Pathologie Biologie II - 701 1963
- 95 - DESMET V.
Experimental levercarcinogenese
Histochemische studie
Arscia Vitgaven N.V. (Brussel) 1963
- 96 - DOLJANSKY L., ROULET F.C.
Ueber die gestaltende Wechselwirkung zwischen dem epithel und dem mesenchym
zugleich ein Beitrag zur Histogenese der sogenannten gallengangswucherungen"
Virchows Arch. Path. Anath. 292 256 1934
- 97 - DUBIN I.N., PETERSON L.H.
An explanation for the controlobular localisation of the intrahepatic cholestasis in acute liver disease.
Amer. J. Med. Sci. 236 : 45 1958

98 - DUBIN I.N.

Intrahepatic bile stasis in acute nonfatal viral hepatitis; its incidence
pathogenesis and correlation with jaundice
Gastroenterology 36 : 645 1959

99 - DUBIN E., SCHAFFNER S., POPPER H.

Localisation of the basic injury in primary biliary cirrhosis
J.A.M.A. 183 : 331 1963

100 - EDLUND V.

Studies on the histochemistry of the liver in various diseases of the biliary tract
Acta Chir. Scand. 103 - 337 1956

101 - ELIAKIM M., EISNER M., UNGAR H.

Experimental intrahepatic obstruction jaundice following ingestion of ANIT
Bull. Res. Council Israel 8E-7 1959

102 - ELIAS H.

Intrahepatic blood vessels and ducts and their anatomic names
Epatologia II : 75-82 1965

103 - ELIAS H.

Functional morphology of the liver
Res. Serv. Med. 37 (Serale 1953)

104 - ELIAS H., PETTY D.

Observations on the general and regional anatomy of the liver
Anat. Rec. 117 : 377 1953

105 - ELIAS H., PETTY D.

Terminal distribution of the hepatic artery
Anat. Rec. 116 : 9 1953

106 - ELIAS H.

A reexamination of the structure of the mammalian liver
Amer. J. of Anat. 85 : 379 1949

107 - ELIAS H.

The hepatic lobule and its relation to the vascular and biliary system.
Amer. J. of Anat. 85 : 378 1949

108 - ELIAS H.

Nomenclature of intrahepatic blood vessels and ducts and its significance
of surgery
Acta Hepato-Spleno STUTTGART II : 65 1965

109 - MERIT J. (Paris)

Mécanisme de la cholostase intra-hépatique.
Vie Med. Ther. 47; T4 511-524 (Avril 1966)

- 110 - EPPINGER
Die Leberkrankheiten
J. Spronger Edit Wien 1937
- 111 - ETEVE J.
Prolifération et ectasie des voies biliaires intrahépatiques
Rev. Int. d'Hépat. 14: 401 1964
- 112 - ETIENNE-MARTIN P.; KLEPPING G.
Le foie alcoolique; de l'hépatite à la cirrhose.
Ed. Masson Paris 1960
- 113 - FARBER E.
Similarities in the sequence of early histological changes induced in the liver of the rat by ethionine, 2 acetylaminofluorence, and 3 methyl 4 dimethyl aminoazobenzene
Cancer Res 16 : 142-148 1956
- 114 - FARBER E.
Carcinoma of the liver in rate fed ethionine
Arch Path. 62 : 445-453 1956
- 115 - FARQUHAR M.G.; PALADE G.E.
Junctional complexes in various epithelia
J. Cell Biol. 17 : 375 1963
- 116 - FAWCETT D.W.
Observations in the cytology and electron microscopy of hepatic cells
J. Nat. Canc. Inst 15 : 1475 1955
- 117 - FIESSINGER N.
Histogenese des processus de cirrhose hépatique
Thèse Paris 1908 n° 19
- 118 - FIESSINGER N.; ALBOT G.
Sur le développement et le groupement des cirrhoses du foie
Ann. Anat. Path. 6 : 895-930 1929
- 119 - FIESSINGER N.; ALBOT G.; THIEBAUT F.
Les poussées d'hépatite parenchymateuse au cours de l'évolution des cirrhoses alcooliques du foie.
Presse Med. n° 45 8 juin 1932
- 120 - FIESSINGER N.
Conférence Internationale de Pathologie géographique
Utrecht 1934
- 121 - FIESSINGER N.
Developpement du réticulum collagène dans les cirrhoses
Bull. Acad Med. 478 17 juillet 1945

- 122 - FIESSINGER N., ALBEAUX-FERNET M.
Les cirrhoses in "maladies du foie"
Traité de Médecine p. 241 t.8 Masson 1948
- 123 - FISCHBACH A.
A morphological study of regeneration in liver after partial removal
Arch. Path. 7 : 955 1929
- 124 - GALL E.A.
Posthepatic postnecrotic and nutritional cirrhosis. Pathologic analysis
Amer. J. Path. 36 : 241 1960
- 125 - GERAUDEL E.
Parenchyme hépatique et bourgeons biliaires
Masson ed 1909
- 126 - GILLMAN J., GILBERTC., SPENCE P.
Some factors regulating the structural integrity of the intrahepatic bile ducts with special reference to primary carcinoma of the liver and vitamin A
Cancer 7 : 1109 1954
- 127 - GRANT H.C., REES K.R.
The precancerous liver : correlation of histological and biochemical changes in rats during prolonged administration of thioacetamide and "butter yellow"
Proc. Royal Soc 148 117 1957
- 128 - GRISHAM J.W., PORTA E.A.
Origine and fate of proliferation of hepatic ductular cells in the rat; electron microscopic studies and autoradiography
Exp. Molec. Path. 3 : 242 1964
- 129 - GRISHAM J.W., HARTROFT W.S.
Morphologic identification by electron microscopy of oval cells in experimental hepatic degeneration
Lab. Invest. 10 : 307 1961
- 130 - GOLDFARB S., SINGER E.J., POPPER H.
Experimental cholangitis due to ANIT
Amer. J. Path. 40 : 685 1962
- 131 - GRUNDMANN E., BACH G.
Amitosen endonitosen und mitosen nach partieller hepatektomie
Beitr Path. Anat 123 : 144- 172 1960
- 132 - HABER H.M.
Histopathological changes in the obstructed bile common duct
J. Path. Bact 84 : 413 420 1962
- 133 - HALE A.J.
The minute structure of the liver
Glasgow M.J. 32 : 283 1951

- 134 - HAM A.W.
Histology
Philadelphia J.B. Lippincott Co 1965
- 135 - HAMILTON, BOYD, MOSSMAN
Human embryology
W. Heffer et Sons LTD Cambridge England
- 136 - HAMMAR J.A.
Uber die erste entstehung der nicht kapillaren intrahepatischen gallengänge
beim menschen
Z. Mikr. Anat. Forsch 5 : 59 1926
- 137 - HAMPTON J.C.
Electron microscopic studies of extrahepatic biliary obstruction in the mouse
- 138 - HAMPTON J.C.
Electron Microscopic anatomy
Liver in KURTZ S.M.
N. Y. Academic Press 1964
- 139 - HANAI H., IDRIS F., SWENSON O.
Bile duct proliferation in atresia and related hepatic diseases
A morphological studies
Arch. Surg. 94 : 14 22 1967
- 140 - HARTROFT W.S.
Experimental reproduction of human hepatic disease. Progress in liver disease
Popper et Schaffner Ed. N.Y. Grune and Stratton vol 1 p. 68
- 141 - HARTROFT W.S.
Experimentale cirrhosis of the liver.
Academic Press New York et Londres Vol 2 1964
- 142 - HEIDMANN R., PECHET G.S., TANK R.
Liver cells proliferation due to biliary obstruction. Studies on parabiotic
rates.
Exp. Mol. Path. 2 : 442-449 1963
- 143 - HENDRICKSON W.J.
The development of the bile capillaries as revealed by Colgis method
J. Hopkins hosp. bull 9 : 220 1898
- 144 - HERRING E.
Ueber der baci der Wirbelthierleber
S.B. Wiss. Wien III 54 - 496 1866
- 145 - HERRING P.T., SIMPSON S.
The pressure of bile secretion and the mechanism of bile absorption in obstruction of the bile duct
Proc. Roy. Soc. Biol. 79 : 517 1907

- 146 - HERHEIMER G.
Sur pathologie der gitterfasern der leber
Beitr Path Anat. 43 : 295-327 1908
- 147 - HERHEIMER G.; GERLACH W.
Ueber leberatrophy
Beitr. Path. Anat 68 : 93 - 138 1921
- 148 - HERHEIMER G.
Pigmentbildung und regeneration in leber transplantaten
Beitr. Path. Anat. 75 HI 1921
- 149 - HERHEIMER G.
Uber akute gelbe leberatrophy und verwandt veränderungen
Beitr Path. Anat. 72 HI 46-94 1923
- 150 - HIGGINS G.M.; ANDERSON R.M.
Experimental pathology of the liver. Restoration of the liver of the white rat following partial surgical removal
Arch. Path. 14 : 42 1931
- 151 - HIMSWORTH H.P.
Lectures on the liver and its diseases
Blackwell Edit. Oxford 1947
- 152 - HJORTSJO C.
The topography of the intrahepatic duct system
Acta anatomica II : 599 1951
- 153 - HOLMER A.J.M.
Histologisch onderzoek over den bouw der galpillaren bij den mensch
Hoerschrift Utrecht 1927 Adolfs & Pennink Enchede
- 154 - HOSTMANN E.
Entwicklungs Mech Org. 139 : 363 1939
Entwicklung entwicklungsbedingungen des intrahepatischen Gallengangs-system
- 155 - HUBSCHMANN
Regeneration der leber bei typhus und pochen
Beitr Path. Anat 48 : 540 1910
- 156 - HUNT R.D.; LEVEILLE G.A.; SAUBERKICH H.E.
Dietary bile acids and lipid metabolism : ductular cell reaction induced by lithocholic acid.
Proc. Soc. Exp. Biol Med 113 - 139 1963
- 157 - HUTTNERER F. et Coll
Quantitative relation of cell proliferation and fibrogenesis in liver
Cancer Res. 21 : 206 1961
- 158 - JEZEQUEL A.M.; ALBOT G.
Modification de l'ultrastructure du foie au cours des ictères par hépatite virales et la pathogénie de l'ictère par hépatite
Sem. des Hop. de Paris 38 : 523 1962

- 159 - JEZEQUEL A.M.
Microscopie électronique du foie
Path. Biol. 10 501-527 1962
- 160 - KARRER H.E.
Electron microscopic observation on developping chick embryo-liver. The Gal-
gi complexes and its possible role in the formation of glycogen
J. Ultra Res. 4 : 149 1960
- 161 - KARRER H.E.
Electron microscopic observation on chick embryo liver
J. Ultr. Res 5 : 116 1961
- 162 - KRAM R.
Prolifération biliaire après ligature expérimentale du cholédoque.
Rev Belge Path et Med. Exp. 31 : 5-33 1965
- 163 - KRETS R.
Cirrhosis on the liver
Intern. Clinics 3 : 289 1905
- 164 - LE DOUARIN
Développement embryonnaire du foie
Conc. Med 12 : 88 1966
- 165 - LE DOUARIN
Organogénèse du foie chez l'embryon de poulet
C.R. Acad. Sc. de Paris 255 : 769 1962
- 166 - LEDUC E.H.
Cern modulation in liver cirrhosis
J. Histochemistry 7 : 253 1959
- 167 - LETULLE M.
Les capillicules biliaires du foie humain; leur répartition, leur mode
d'abouchement dans les canaux périlobulaires
J. of Physiol. Path. Gen 16 : 787 1914
- 168 - LEVY V.G., OPOLON P., CAROLI J.
Contribution à l'étude de la cholestase intrahépatique
Presse Med. 73 : 235 1965
- 169 - LEVY V.G., OPOLON P., CROLI J.
Reconstruction d'une cirrhose biliaire primitive
Sem. des Hop. de Paris 40 : 1748 1964
- 170 - LISON N.L.
Les méthodes de reconstruction graphique en technique microscopique
Actualités scientifiques et industrielles n° 553 Hermann et Cie Paris 1937

- 171 - LOPEZ M., MAZZANTI L.
ANIT as hyperplastic agent of the biliary ducts in rats experimental investigation
J. Path. Bact. 69 : 243 1955
- 172 - LUCKE B.
The pathology of fatal epidemic hepatitis
Amer. J. Path. 20 : 471-593 1944
- 173 - LUCKE B., MALLORY T.
The fulminant form of epidemic hepatitis
Amer. J. Path. 22 867 1946
- 174 - MAC CALLUM W.G.
Textbook of pathology ed. 6
Philadelphia Saunders Company p. 303 1936
- 175 - MAC DONALD R.A., PECHET G.
Liver cell regeneration due to biliary system obstruction
Autoradiographic, bacteriologic histologic studies Arch. Path 72 ; 133-141
1961
- 176 - MAC INDOE A.H.
The structure and arrangement of bile canaliculi
Arch Path. 6 ; 598 1928
- 177 - MACKAY I.R., WOOD I.J.
Autoimmunity in liver diseases in Progress of liver diseases Popper H.
Schaffner F. p. 39-55 1961
- 178 - MAC LEAN REES K.
Hyperplasia of bile ducts induced by Anit
J. Path. Bact. 76 : 175 1958
- 179 - MAC MAHON H.E., LAWRENCE J.S., HADDOCK S.J.
Experimental obstructive cirrhosis
Amer. J. Path. 5 : 631-643 1929
- 180 - MARCHAND F.
Ueber den ausgang akuter gelber leberatrophié in multipke knotige hyperplasie
Zbl Path. XX 282 1896
- 181 - MARTIN J.F., PLAUCHU M., GIRARD M., FAYOLLE J.
Revue clinique et anatonique de la cirrhose alcoolique du foie
Rev. Int. d'Hepat. 7 : 137-166 1957
- 182 - MAZUKO K., RUBIN E., POPPER H.
Prolifération of bile ducts in cirrhosis
Arch. Path 78 : 421-431 1964

- 183 - MEDER E.
Ueber akute leber atrophic mit besonderer berucksichtigung der dabei beachte-
ten regeneration sercheinungen
Beitr. Path. Anat 17 : 143 205 1895
- 184 - MELCHIOR E.
Beitrag zur alcoholisch-hypertrophischen Zirrhose (Hanot-Gilbert) mit beson-
derer Berficksichtigung der Regeneration vonge der Leberparenchyme
Beitr. Path. Anat. 42 H3 1907
- 185 - MELNICK P.J.
Etude histochinique d'un foie polykystique
A.M.A. Arch Path. 59 : 162 1955
- 186 - MILNE L.P.
Subacute liver atrophy
Arch. Intern. Med. 8 : 639 1911
- 187 - MOON V.H.
Histogenesis of atrophic cirrhosis
Arch. Path 18 : 381-424 1934
- 188 - MOORE R.B., HELLMANN L.M., JACOBUS H.
Effect of parabiosis on the hepatic changes following obstruction of the
common bile duct in rats
Arch. Path. 34 ; 196 1942
- 189 - MORAN E., UNGAR H.
The effect of intermittent administration of ANIT to rats
Aner. J. Path. 44 : 947 1964
- 190 - MOSCHOWITZ E.
Laennec cirrhosis : is histigenesis with special reference to the role
angiogenesis
Arch. Path. 45 ; 187 215 1948
- 191 - MOSCHOWITZ E.
Morphology and pathogenesis of biliary cirrhosis
Arch. Path 54 : 259 1952
- 192 - MEZELOF C.
In ALBOT J. et POILLEUX F. Actualités Hépat-Gastro-Entéro-logiques de
l'Hotel Dieu Masson Paris 1955
- 193 - NOVIKOFF A.B., ESSNER E.
The liver cell sone new approach to its study
Aner. J. Med. 29 : 102 1960
- 194 - OUDEA P., OUDEA M.C., FAUVERT M.
Ultrastructure du foie normal et pathologique
Rev. Fr. et Clin. Biol. (sous presse)

- 195 - PALAY S.L.
In frontiers in cytology p. 315
New-Haven Yale University Press 1958
The morphology of secretion
- 196 - PARONETTO F., RUBIN E., POPPER H.
Local formation of gammaglobulins in liver diseases of the liver
Lab. Invest. II 150 1962
- 197 - PARONETTO F., SCHAFFNER F., MUTTER R., KNIFFTEN J.C., POPPER H.
Circulating antibodies to bile ductular cells in various liver diseases
J.A.M.A. 197 : 503 1964
- 198 - PARONETTO F., SCHAFFNER F., POPPER H.
Immunocytochemical reaction of patients with hepatic diseases with hepatic structures
Proc. Soc. Exp. Biol. Med. 106 : 216 1961
- 199 - PEASE D.C.
The basement membrane : substratum of histological order and complexity
Fourth Int. Congr. on Electron. Microscopy Berlin vol 2 p. 139 Springer Verlag 1960
- 200 - PEYRON A., CORSY F.
Sur la présence de granulations argentifines dans les travées hépatiques en voie de transformation biliaire chez l'embryon humain
C.R. Soc. Biol. 92 : 705 1925
- 201 - PFUHL W.
Die Leber in von Naunendorff's Handb d. mikr. anat. d. Menschen vol V/2
p. 247 Springer Berlin 1932
- 202 - PHILLIPS J.M., STEINER J.W.
Comparative study of Anit induced liver injury
Lab. Invest 13 : 779 1964
- 203 - PHILLIPS J.M., STEINER J.W.
Electron microscopy on the liver cells in hyperplastic nodules in human cirrhosis
Rev. Int Hepat. 16 : 307 1966
- 204 - PHILLIPS J.M., STEINER J.W.
Electron microscopical study of the liver cells in cirrhotic nodules I/the lateral cell membranes
Amer. J. Path. 46 : 985 1965
- 205 - PHILLIPS J.M., STEINER J.W.
Electron microscopy of cirrhotic nodules: tubularization of the parenchyma by biliary hepatocytes
Lab. Invest 15 : 801 1966

- 206 - PLAS C.
Research on the functional differenciation of the liver in rat fetus
C.R. Acad Sc. Paris 262 : 1878-1881 1966
- 207 - POLICARD A.
Sur la structure et le mode de fonctionnement des voies biliaires intra-
hépatiques
Bull. Soc. Med. des Hop. de Lyon 13 : 383 1914
- 208 - POLICARD A.
Précis d'histologie physiologique
Doin et Cie Ed 1950
- 209 - POPPER H., WALDSTEIN S.S., SZANTO P.B.
Corrélation of clinical features of cirrhosis of the liver with findings
on biopsy
Amer. J. Clin. Path. 20/724 1950
- 210 - POPPER H., SZANTO P.B., PARTHASARATHY M.
Florid cirrhosis, a review of 35 cases
Amer. J. Clin. Path. 22 : 717 1952
- 211 - POPPER H., ELIAS H.
Histogenesis of hepatic cirrhosis studied by three dimensional approach
Amer. J. Path. 31:405 1955
- 212 - POPPER H., SZANTO P.B., ELIAS H.
Transition of fatty liver into cirrhosis
Gastroenter. 28 : 183 1955
- 213 - POPPER H., SZANTO P.B.
Intrahepatic cholestasis
Gastroenter. 31 683 1956
- 214 - POPPER H., SCHAFFNER F.
Liver structure and function
Mac Graw Hill Book Cie N.Y. 1957
- 215 - POPPER H., RENT G., STEIN R.
Ductular cell reaction in the liver hepatic injury
J. of Mount Sinai Hospit 24 : 551 1957
- 216 - POPPER H.
Anatomy of the intrahepatic biliary system and the pathogenesis of intra-
hepatic jaundice
Gastroenter. 34 : 1028 1958
- 217 - POPPER H.
Proc. Soc. Exper. Biol. Med. 101 : 777 1959

- 218 - POPPER H., SCHAFFNER F.
Pathology of jaundice resulting from intrahepatic cholestasis
J.A.M.A. 169:1447 1959
- 219 - POPPER H., PARONETTO F., BARKA T.
PAS positives structures of non glycogenic character in normal and anormal liver
Arch. Path. 70 : 300 1960
- 220 - POPPER H., SCHAFFNER F., HUTTERER PARONETTO F.
Parenchymal fibrosis of the liver
Ann N.Y. Acad. Sc. 86 : 1075 1960
- 221 - POPPER H., RUBIN E., KRUS S., SCHAFFNER F.
Gastroenterology 39:669 1960
Post-necrotic cirrhosis in alcoholics
- 222 - POPPER H., SCHAFFNER F.
Progress in liver diseases
Grune & Stratton Ed N.Y. Vol I. 1961
- 223 - POPPER H., PARONETTO F., SCHAFFNER F., PEREZ V.
Studies on hepatic fibrosis
Lab. Invest. 10 : 265 1961
- 224 - POPPER H., SCHAFFNER F., BARKA T.
Has proliferation of bile ductule clinical significance ?
Acta Hepato-Splenol. (Stuttgart) 9 : 129 1962
- 225 - POPPER H., SCHAFFNER F.
Fine structural changes of the liver
Ann. Int Med. 59 : 674 1963
- 226 - POPPER H., SCHAFFNER F.
Progress in liver diseases
Grune & Stratton N.Y. Vol 2 1965
- 227 - RAPPAPORT A.M., BOROWY Z.J., LONGHEED W.M., LOTTE W.N.
Subdivision of hexagonal liver lobules into a structural and functional unit. Its role in hepatic physiology and pathology
Anat. Rec 119 : 11 1954
- 228 - RAPPAPORT A.M.
In Schiff's diseases of the liver
Lippincott Co Philadelphia 1956
- 229 - RAPPAPORT A.M., HIRAKI G.Y.
The anatomical pattern of lesions of the liver
Acta Anat 32 : 136 1958
- 230 - RAPPAPORT A.M.
The structural and functional unit of liver
Anat. Rec 130:673 1958

- 231 - RAPPAPORT A.M. GOTVIN
Structure normale et pathologique du foie
Rev. Int. Hepat. 13 291 1963
- 232 - REYNOLDS E.S.
Liver parenchymal injury. Initial alteration of the cell following poisoning
by CC14
J. Cell. Biol. 19 : 139 1963
- 233 - ROUILLER C.
Contribution de la microscopie électronique à l'étude du foie normal et
pathologique.
Ann. Anat Path 2 : 548 1957
- 234 - ROUILLER C.

Etude en microscopie électronique des canalicules biliaires
C.R. Soc. Biol. 148 : 2009 1954

Idem
Acta Anat. 26 : 94 1956

Idem
Rev. Intern. D'Hépatologie 12;167-200 1962

Ultrastructural organisation of the liver
Agressologie 6:547-560 1965
- 235 - ROSENHOLTZ M.
Use to histochemical demonstration of aminopeptidase to distinguish small
bile ducts and hepatic parenchymal cells
Gastroenterology 38 : 794 1960
- 236 - RUBIN E., KRUS S. POPPER H.
Pathoge of postnecrotic cirrhosis of the liver in alcoholics
Arch. Path 73 : 282 1962
- 237 - RUBIN E., HUTTERER P., POPPER H.
Cell formation and formation fiber in CC14 intoxication
Amer. J. Path. 42 : 715 1963
- 238 - RUBIN E., HUTTERER P., LEVY G., DANON G., POPPER H.
Population Kinetics in human and experimental hepatic injury
Amer. J. Path. 43 : 123 1963
- 239 - RUBIN E.
Origin and fates of proliferated bile ductular cells
Exp. Mol. Path. 3 : 279 1964
- 240 - SABOURIN Ch.
Contribution à l'étude des cirrhoses graisseuses
Rev. de Med. 4 : 113 1884

- 241 - SANDSTROM B.
Observation on the bile secretion in cultivated liver tissue
Acta Soc. Med. Upsal 71 : 14-20 1966
- 242 - SANDSTROM B.
Cytochemistry of foetal chicken liver cultivated
Acta Soc. Med. Upsal 71 : 65-82 1966
- 243 - SARRUT S., NEZELOF C.
La maturation hepatique et ses aspects histologiques Rev. Int. Hep. 9 : 425
1959
- 244 - SCHAFFNER F., POPPER H.
Morphologic studies of cholestasis
Gastroenterology 37 : 565 1959
- 245 - SCHAFFNER F., POPPER H.
Electron, microscopic studies of normal and proliferated bile ductules
Amer. J. Path. 38 : 393 1961
- 246 - SCHAFFNER F., POPPER H.
Capillarization of hepatics sinusoids in man
Gastroenterology 44 : 239 1963
- 247 - SCHOPPER W.
Zur pathologie der hepatitis epidemica
Beitr Path. Anat 109 : 65 1944-1947
- 248 - SERRAO D.
Contribution histopathologica para o estudo das relações hepatobiliares
Dissertação PORTO 1959
- 249 - SHERLOCK S.
Diseases of the liver and biliary system
Oxford Blackwell 1958
- 250 - SINGER E.J., HUTTLERER F., KENT G., ZAC F.G., POPPER H.
Hepatic fibrosis : chemical and histological studies during suacute
ethionine intoxication
Arch Path. 68 : 103 1959
- 251 - SIGUIER L.
Localités cliniques et évolutives de l'ictère chez les cirrhotiques
Thèse Paris 1938
- 252 - SMETANA H.F.
Histogenesis of coarse nodular cirrhosis
Lab Invest 5 : 175 1956
- 253 - STRAUBEDANS J., ANDRES K.H.
Graphische rekonstruktion zur raunlichen darstellung prateruinaler gefasse
und intravasaler Resenderheiten
Mikroskopie 8:111 1953

- 254 - STEINER J.W.
Précision in the classification of cirrhosis of the liver
Amer. J. Path. 37 : 21 1960
- 255 - STEINER J.W., CARRUTHERS J.
Studies on the fine structures of the terminal branches of the biliary tree
1/Morphology of normal bile canaliculi, bile preductules, and bile ductules
Amer. J. Path. 38 : 639 1961
- 256 - STEINER J.W., CARRUTHERS J.
Studies on the fine structure of the terminales branches of the biliary tree
2/ Observations of pathologically altered bile canaliculi
Amer. J. Path. 39 : 41 1961
- 257 - STEINER J.W., CARRUTHERS J.
Studies on the fine structure of the proliferated bile ductules; changes of
cytoarchitecture of biliary epithelial cells
Canadian Med. Ass. J. 85 : 1223 1961
- 258 - STEINER J.W., CARRUTHERS J.
Studies on the fine structure of the terminal branches on the biliary tree;
Observation of pathologically altered bile canaliculi
Can. Med. Ass. J. 85 : 1275 1961
- 259 - STEINER J.W., CARRUTHERS J.
Experimental extrahepatic obstruction; some aspects of the fine structural changes of bile ductules and preductules (duct of Hering)
Amer. J. Path. 40 : 253 1962
- 260 - STEINER J.W., CARRUTHERS J.
Fine structure of the terminal branches of the biliary tree. Parenchymal cell cohesion and intracellular bile canaliculi
Arch. Path 74 : 117 1962
- 261 - STEINER J.W., CARRUTHERS J., KALIFAT R.S.
The ductular reaction cell of rat liver in extrahepatic cholestasis; proliferated biliaru epithelial cells
Exp. Mol. Path. I : 162 1962
- 262 - STEINER J.W., CARRUTHERS J.S.
Electron microscopy of hyperplastic ductular cells in ANIT induced cirrhosis
Lab. Invest. 12 : 471 1963
- 263 - STEINER J.W., PHILIPPS M., SAGLIO G.
Electron microscopy of the excretory pathways in the liver in ANIT intoxication
Amer. J. Path. 43 : 677 1963
- 264 - STEINER J.W.
Cells population dynamics in the liver. A review of quantitative morphological techniques applied to the study of physiological and pathological growth
Exp. And Mol. Path. 5 : 146-181 1966

- 265 - STEINER J.W., JEZEQUEL A.M., PHILLIPS M.J., MIYAL K., ARAKAWA K.
Ultrastructural pathology of the liver
In Progress in Liver Diseases ed by Popper and Schaffner N.Y. Grune and
Stratton 1966
- 266 - STERNBERG S.S.
Gallbladder and bile duct adenocarcinoma in dogs after long term feeding
of aramite.
Cancer 13 : 780 1960
- 267 - STEWART H.L., LIEBER M.M.
Hepatic changes with decompression of obstructed biliary passages
Arch. Path 18:30 1934
- 268 - STEWART H.L., CANTAROW A., MORGAN D.R.
Changes of the liver of the rat following ligation of single hepatic ducts
Arch. Path. 23 : 641 1937
- 269 - STEWART
Morphology of the so-called pseudo-tubules of the liver
Acta Un. Int Cancer 20 : 577-579 1964
- 270 - STROEBE H.
Zur kenntniss der sogenannten acuten gelben leberatrophy
Beitr Path. Anat 21 : 379-437 1897
- 271 - SUZUKI T., YASUDA H., SEKIGUCHI H., TAGUSHI S., TAMAGUSHI TAKAKI
Electron microscopical cytohistopathology. Structure of hepatic sinusoidal
wall and "ampullá" or small bile duct with special reference to intralobular
lymphatic system
Jikeikai Med J. 8 : 32 1961
- 272 - THALER H.
Die pathogenese der posthepatitischen Lebercirrhose
Beitr Path. Anat. u. Allg. Path. 118, 292 1957
- 273 - THEILER K.
Do bile duct act solely as biliary channels
German Med. Monthly 8 : 202 1953
- 274 - TRAD J.
La prolifération et l'ectasie des canaux portaux en pathologie humaine et
expérimentale
Thèse Paris 36 1964
- 275 - TRAISSAC F.J., BERAUD C., BRICAUD C., BRICAUD H., PERISSAT J.M., INQUILBERT PH.
Les altérations vasculaires du foie cirrhotique par la méthode d'injection
corrosion
La Presse Med 72 : 201 206 1964

- 276 - TRAMS E.G., SYMEONIDES A.
Morphologie und funktionnal changes in livers of rats after ligation of the
common bile duct
American J. of Path. 33 : 13-28 1957
- 277 - TRUMP B.F., GOLBATT P.J., STOWEIR E.
An electron microscopic study of early cytoplasmic alterations in hepatic
oarenchymal cell of mouse liver during necrosis in citro
Lab. Invest II 986 1962
- 278 - TRUMP; GOLDBLATT STOWELL
Studies on necrosis of mouse liver cells in vitro
Lab. Invest. 14 : 343 1965
- 279 - UNGAR H., MORAN E., EISNER M., ELIAKIM M.
Rat intrahepatic biliary tract lesion from ANIT
Arch. Path. 73 = 427 1962
- 280 - UNGAR H., GOLDBERG M.G.
The nature of bile ducts proliferation in the liver following : ingestion
of DL Ethionine
Lab. Investigation 8 : 1523 1959
- 281 - UNGAR H., GOLDBERG G.M.
Studies on source of bile ducts proliferation in liver of laboratory rats fol-
lowing prolonged ingestion of ethionine studie recherche in epatologica
Il pensiero scientifico ed. Rome p. 360 1957
- 382 - VALLEYS
Contribution to the histochemical study of the biliary capillaries and the
peribiliary dense bodies
Rev. Biologica (Santiago) 36-34 : 1964
- 283 - VANBENBERGE J., MILBLED G., GUENIN F.
Etude du mécanisme sécrétoire de la cholérèse
Path et Biol. 8 : 1231 1964
- 284 - VANDEPUTTE M., EYSSENS H., EVRARD E.
Histological changes induced in the liver of rats fed lithocolic acid
Lab. Investigation.
- 285 - VARAY A., BERTHELOT J., BLONDON J., BLERY M.
Incidences thérapeutiques dans les cirrhoses nutritionnelles avec ictère
Bull de la Sc. Med. des Hop. II4 : 1249 1963
- 286 - VON MEYENBOURG
Die Zystenleber
Beitr Path Anat. 64 : 477 - 531 1918
- 287 - WACHSTEIN M.
Enzymatic histochemistry of the liver gastroenterology 37 : 525 1959

- 288 - WATSON M.C.
Staining of tissue sections for electron microscopy with heavy methods
J. Biophys. and Biochemistry Cyt 4 : 475 1958
- 289 - WEGMANN, CORCOS, CAROLI
Histoenzymologie des ductules biliaires chez l'embryon humain normal
et au cours des cirrhoses humaines
Arch. des Mal. App. Dig. 54 : 215 1965
- 290 - WEGMANN R. et Coll (Paris)
Histochemistry of the liver
Pathol. Biol. 7-8 482 1966
- 291 - WHEELER H.O., RAMOS O.L., WHITLOCK R.I.
Electrolyte excretion in bile
Circulation 21 : 988 1960
- 292 - WILSON J.W., LEDUC E.D.
Role of cholangioles in restoration of the liver of the mouse after dietary
injury
J. Path. Bact. 76 : 441 1953
- 293 - WILSON J.W., GROAT C.S., LEDUC E.M.
Histogenesis of the liver
Ann N.Y. Acad Sci. III : 8 1963
- 294 - WOLKENSHAW
Molecular mechanism of liver regeneration
Lab. Invest. 13 : 524-9 1964
- 295 - YABUSUKO S.
Electron microscopic studies of the process of liver fibrosis
Journal of Osaka City Med. Center 12 : 45 1963
- 296 - YAMADA
Histological and histochemical electron microscopic studies on the development
of the liver of the domestic fowl
Arch. Histol. Jap. 23 : 79 1962
- 297 - ZECKWER I.T.
Proliferation of the epithelium of intrahepatic bile ducts in parabiotic
rats following obstruction of the bile ducts
Arch. Path 47 : 1949
- 298 - ZIEVE L.
Jaundice, hyperlipemia, and hemolytic anemia, a heretofore unrecognized syndrome
associated with alcoholic fatty liver and cirrhosis
Ann. Int. Med 48 : 471 1958.

